

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 527 777 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.05.2005 Patentblatt 2005/18

(51) Int Cl.7: **A61K 31/375**, A61P 17/16,
A61P 3/02, A61K 7/48

(21) Anmeldenummer: **04021292.0**

(22) Anmeldetag: **08.09.2004**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL HR LT LV MK

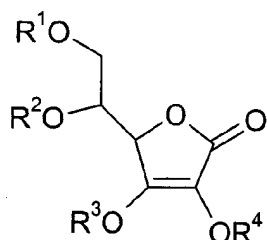
(30) Priorität: **31.10.2003 DE 10351342**
27.05.2004 US 574716 P

(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• **Mujica-Fernaud, Teresa, Dr.**
64289 Darmstadt (DE)
• **Carola, Christophe, Dr.**
63225 Langen (DE)
• **Brunner, Marcus**
64589 Stockstadt (DE)
• **Huber, Sylvia**
64291 Darmstadt (DE)
• **Buchholz, Herwig, Dr.**
60599 Frankfurt (DE)

(54) **Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, die einen Benzoessäureester der Ascorbinsäure enthält**

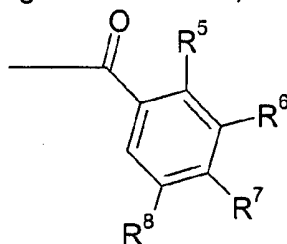
(57) Die Erfindung betrifft eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,



I

wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
- C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
- Resten gemäß Formel II,



II

- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

EP 1 527 777 A1

mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R^1 bis R^4 steht für einen Rest gemäß Formel II.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, deren Herstellung und Verwendung.

[0002] Ein Einsatzgebiet der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist beispielsweise die Kosmetik. Aufgabe pflegender Kosmetik ist es, nach Möglichkeit den Eindruck einer jugendlichen Haut zu erhalten. Prinzipiell stehen verschiedene Wege offen, um diesen Weg zu erreichen. So können bereits vorhandene Schädigungen der Haut, wie unregelmäßige Pigmentierung oder Faltenbildung, durch abdeckende Puder oder Cremes ausgeglichen werden. Ein anderer Ansatzpunkt ist, die Haut vor Umwelteinflüssen zu schützen, die zu einer dauerhaften Schädigung und damit Alterung der Haut führen. Die Idee ist also, vorbeugend einzugreifen und dadurch den Alterungsprozess hinauszuzögern. Ein Beispiel sind hierfür die bereits erwähnten UV-Filter, welche durch Absorption bestimmter Wellenlängenbereiche eine Schädigung der Haut vermeiden oder zumindest vermindern. Während bei UV-Filtern das schädigende Ereignis, die UV-Strahlung, von der Haut abgeschirmt wird, versucht man bei einem weiteren Weg, die natürlichen Abwehr- bzw. Reparaturmechanismen der Haut gegen das schädigende Ereignis zu unterstützen. Schließlich verfolgt man als weiteren Ansatzpunkt die mit zunehmendem Alter sich abschwächenden Abwehrfunktionen der Haut gegen schädigende Einflüsse auszugleichen, indem Substanzen von außen zugeführt werden, die diese nachlassende Abwehr- bzw. Reparaturfunktion ersetzen können. Beispielsweise besitzt die Haut die Fähigkeit, Radikale, die durch äußere oder innere Stressfaktoren erzeugt werden, abzufangen. Diese Fähigkeit schwächt sich mit zunehmendem Alter ab, wodurch sich der Alterungsprozess mit zunehmendem Alter beschleunigt.

[0003] Eine mehr oder minder stark ausgeprägte Sonnenbräune der Haut gilt in der modernen Gesellschaft als attraktiv und als Ausdruck von Dynamik und Sportlichkeit. Neben dieser erwünschten Wirkung der Sonne auf die Haut treten eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen auf, wie Sonnenbrand oder vorzeitige Hautalterung und Faltenbildung. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Wellenlängenbereich von 280 bis 400 nm. Dieser Bereich umfaßt UV-B-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm, die bei der Bildung eines Sonnenerythems eine entscheidende Rollen spielen, wie auch UV-A-Strahlen, mit einer Wellenlänge zwischen 320 und 400 nm, welche die Haut bräunen aber auch altern lassen, die Auslösung einer erythematösen Reaktion begünstigen oder diese Reaktion bei bestimmten Menschen vergrößern oder sogar phototoxische oder photoallergische und irritative Reaktionen auslösen können.

[0004] Hautschädigungen werden nicht nur durch Sonnenlicht verursacht, sondern auch durch andere äußere Einflüsse, wie Kälte oder Wärme. Ferner unterliegt die Haut einer natürlichen Alterung, wodurch Falten entstehen und die Spannkraft der Haut nachläßt.

[0005] Eine weitere Schwierigkeit bei der Herstellung von Kosmetika besteht darin, dass Wirkstoffe, die in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet werden sollen, oftmals nicht stabil sind und in der Zubereitung geschädigt werden können. Die Schädigungen können beispielsweise durch eine Reaktion mit Luftsauerstoff oder durch die Absorption von UV-Strahlen verursacht werden. Die so geschädigten Moleküle können durch ihre Strukturänderung z.B. ihre Farbe ändern und/oder ihre Wirksamkeit verlieren.

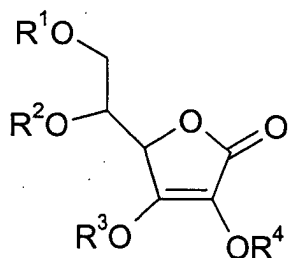
[0006] Ein bekannter Weg, die beschriebenen Probleme zu behandeln besteht im Zusatz von Antioxidantien zu den Zubereitungen.

[0007] Laut CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 handelt es sich bei Antioxidantien um Verbindungen, die unerwünschte, durch Sauerstoff-Einwirkungen u.a. oxidative Prozesse bedingte Veränderungen in den zu schützenden Stoffen hemmen oder verhindern. Einsatzgebiete sind z.B. in Kunststoffen und Kautschuk zum Schutz gegen Alterung; in Fetten zum Schutz vor Ranzigkeit, in Ölen, Viehfutter, Autobenzin und Düsentreibstoffen zum Schutz gegen Verharzung, in Transformatoren- und Turbinenöl gegen Schlamm- bildung, in Aromastoffen gegen Geruchsverschlechterung. Als Antioxidantien wirksam sind u.a. durch sterisch hindernde Gruppen substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzcatechine und Aromat. Amine sowie deren Metallkomplexe. Die Wirkung der Antioxidantien besteht laut Römpp meist darin, daß sie als Radikalfänger für die bei der Autoxidation auftretenden freien Radikale wirken.

[0008] Es besteht jedoch weiterhin Bedarf nach hautverträglichen Antioxidantien, die sich auch zum Einsatz in hautpflegenden und/oder hautaufhellenden Zubereitungen eignen.

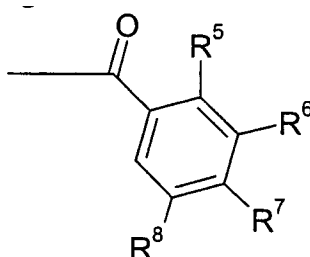
[0009] Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, welche eine hautaufhellende Wirkung aufweist und/oder schützende Wirkung gegen UV-Strahlen aufweist und/oder eine schützende Wirkung gegen oxidativen Stress auf Körperzellen ausübt und/oder einer Alterung der Haut entgegenwirkt.

[0010] Überraschend wurde dabei gefunden dass bestimmte Ester der Ascorbinsäure mit Benzoessäurederivaten sich hervorragend zur Lösung der oben stehenden Aufgabe eignen. Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,



wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
- C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
- Resten gemäß Formel II,



- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Rest gemäß Formel II.

[0011] Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind dabei insbesondere die antioxidante Wirkung und die gute Verträglichkeit, insbesondere Hautverträglichkeit. Zusätzlich sind bevorzugte der hier beschriebenen Verbindungen farblos oder nur schwach gefärbt und führen so nicht oder nur in geringer Weise zu Verfärbungen der Zubereitungen.

[0012] So eignen sich die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen nach Formel I beispielsweise hervorragend zum Ersatz von Butylhydroxytoluol (BHT) in Zubereitungen.

[0013] Insbesondere die Hydroxybenzoesäureester zeigen eine hervorragende Wasserlöslichkeit, wobei über die zusätzliche Veresterung mit Fettsäuren auch gezielt amphiphile oder öllösliche Verbindungen erhalten werden können. Daher sind Verbindungen, bei denen mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Gallussäurerest und vorzugsweise ein anderer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen C₁₂₋₂₄-Fettsäurerest besonders bevorzugt.

[0014] Die Verbindungen der Formel I lassen sich in einfach in Zubereitungen einarbeiten, wobei insbesondere die weitgehende Unabhängigkeit vom pH-Wert der Zubereitung sich in der Praxis als Vorteil erweist.

[0015] Zudem wirken sich die Verbindungen der Formel I positiv auf die Stabilität der sie enthaltenden Zubereitungen, insbesondere gegen erhöhte Temperatur und Entmischung aus.

[0016] Von Vorteil ist auch das besondere Wirkprofil der erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen, welches sich im DPPH-Assay (siehe unten) in einer hohen antiradikalischen Effizienz (AE) äußert.

[0017] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I, wie oben angegeben, als Antioxidationsmittel mit schneller Wirkung bzw. zur Herstellung einer Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften.

[0018] Zudem vereinigen bevorzugte Verbindungen nach Formel I im Molekül antioxidative Eigenschaften mit UV-Absorption im UV-B-Bereich.

[0019] Weiter hemmen erfindungsgemäße Zubereitungen die Tyrosinase-Aktivität und eignen sich daher auch als hautaufhellende Zubereitungen.

[0020] Der Einsatz von physikalischen Mischungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten mit Gallussäure bzw. deren Derivaten ist aus der Literatur bekannt:

- Beispielsweise wird in JP 08/117592 die Verwendung solcher sauerstofffangenden Mischungen als Konservie-

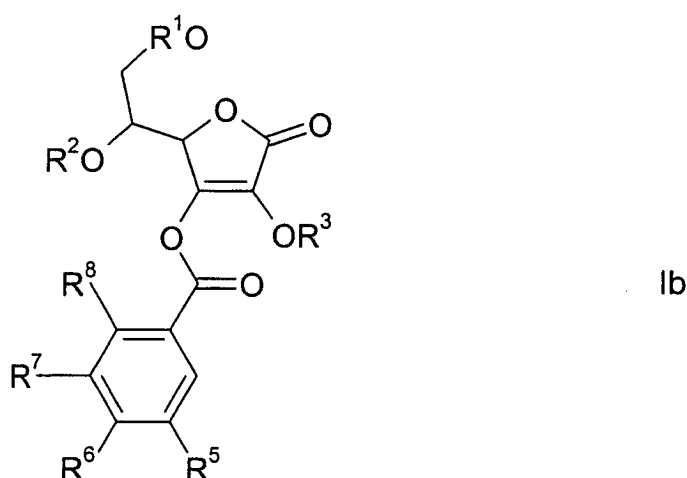
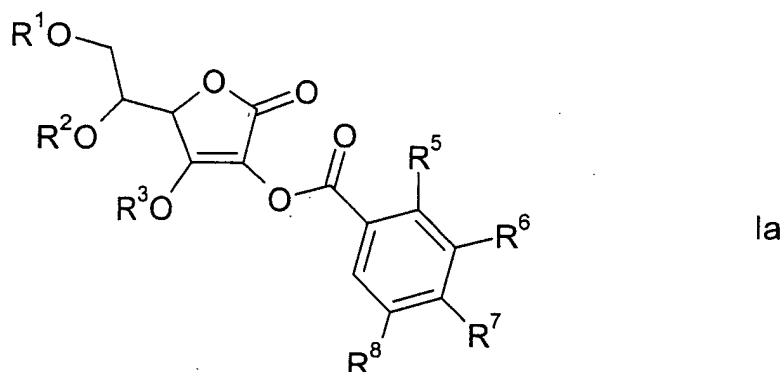
rungsmittel für Getränke beschrieben.

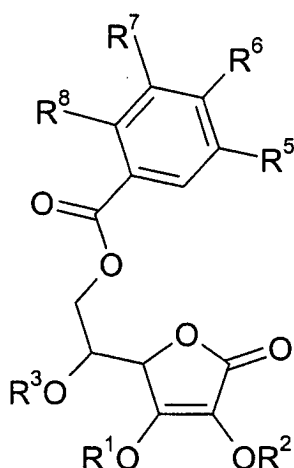
- In JP 04/290819 wird die Collagenase-Inhibierende Wirkung solcher Mischungen beschrieben.
- Nach JP 63/279771 eignen sich Mischungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten mit Gallussäure bzw. deren Derivaten zur Prophylaxe gegen Protein-Denaturierung in Nahrungsmitteln.
- Nach JP 63/279771 eignen sich wässrige Lösungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten und Gallussäure bzw. deren Derivaten um Pflanzen, Schnittblumen, Obst und Gemüse frisch zu halten.

[0021] Nur wenig Literatur existiert zu den Gallussäure-Estern der Ascorbinsäure: Aus Gan, L., Seib, P. A. J. Carbohydrate chemistry, 1998, 17 (3), 397-404 sind L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat, L-Ascorbinsäure-6-O-(3,4-Dihydroxybenzoat) und L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat bekannt. Die in 5- bzw. 6-Position veresterten Verbindungen fallen bei der Veresterung von Ascorbinsäure mit Gallussäure in konzentrierter Schwefelsäure im Gemisch an, wobei beschrieben ist, dass L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat durch fraktionierende Kristallisation gereinigt werden kann. Weiter wird in der Publikation die gegenseitige Umwandlung der in 5- bzw. 6-Position veresterten Verbindungen in Lösung beschrieben. Die Eignung der Verbindungen als Antioxidans wird ebenfalls untersucht: in dem beschriebenen Test zeigt sich, dass L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat weniger effektiv als Propylgallat, jedoch stärker als L-Ascorbinsäure bzw. L-Ascorbylpalmitat ist.

[0022] Aus der Europäischen Patentanmeldung EP-A-1 145 710 sind im Vergleich zu Vitamin C stabilisierte Ascorbinsäurederivate bekannt, welche die Synthese von epidermalen Ceramiden fördern, die Hautbarrierefunktion verbessern, das Erscheinungsbild der Haut v bzw. deren Feuchtigkeitsgehalt verbessern und sich zur Behandlung von Dermatitis eignen. Es handelt sich dabei um Ascorbinsäurederivate, welche in 2-Position entweder einen Zuckerrest tragen oder mit einer Alkyl-, Aryl-, oder Alkylaryl-säure, vorzugsweise Ferulasäure verestert sind. Optional können dabei zusätzlich die Positionen 5-O- und 6-O- in der genannten Weise verethert oder verestert sein. Als Beispiele für geeignete Ascorbinsäureester werden Ascorbyl-2-cinnamat und Ascorbyl-2-ferulat sowie (5,6-Isopropyliden)-ascorbyl-2-benzoat genannt.

[0023] Daher sind auch die neuen Verbindungen gemäß Formel Ia-c





Ic

wobei R^1 bis R^3 jeweils unabhängig voneinander stehen für

- H
- C_{6-28} -Alkylcarbonsäureresten
- C_{6-28} -Alkenylcarbonsäureresten
- Mono-, Di-, Tri-, oder Tetrahydroxybenzoesäureresten,

und R^5 - R^8 unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy, mit der Maßgabe, dass in Formel Ic mindestens einer der Reste R^1 bis R^3 steht für einen C_{6-28} -Alkylcarbonsäurerest oder einen C_{6-28} -Alkenylcarbonsäurerest, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0024] Dabei werden gerade diese Verbindungen auch bevorzugt in erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt.

[0025] Insbesondere bevorzugte Verbindungen sind dabei solche nach Formel Ib oder Ic bei denen R^1 für C_{6-28} -Alkylcarbonsäurereste oder C_{6-28} -Alkenylcarbonsäurereste, vorzugsweise Reste von natürlichen Fettsäuren oder Fettsäuregemischen steht.

[0026] Als in besonderer Weise geeignet im Sinne der Erfindung haben sich dabei L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-3-O-Gallat, L-Ascorbyl-2-O-Gallat, L-Ascorbyl-6-O-Gallat-3-O-Palmitat oder L-Ascorbyl-3-O-Gallat-6-O-Palmitat erwiesen.

[0027] Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich dabei üblicherweise entweder um topisch anwendbare Zubereitungen, beispielsweise kosmetische oder dermatologische Formulierungen, oder um Arzneimittel bzw. Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel. Die Zubereitungen enthalten einen kosmetisch oder dermatologisch oder pharmazeutisch oder Nahrungsmittel-geeigneten Träger und je nach gewünschtem Eigenschaftsprofil optional weitere geeignete Inhaltsstoffe.

[0028] Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß typisch in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in Mengen von 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 1 bis 8 Gew.-% eingesetzt. Dabei bereitet es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten die Mengen abhängig von der beabsichtigten Wirkung der Zubereitung entsprechend auszuwählen.

[0029] Bevorzugt sind daher auch Zubereitungen enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, die dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens zwei benachbarte Reste der Reste R^5 bis R^8 stehen für Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen.

[0030] Insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten zumindest eine Verbindung der Formel I, die dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens drei benachbarte Reste der Reste R^5 bis R^8 stehen für Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen.

[0031] Damit die Verbindungen der Formel I ihre positive Wirkung bei topischer Anwendung besonders gut entwickeln können, kann es bevorzugt sein die Verbindungen der Formel I in tiefere Hautschichten eindringen zu lassen. Dazu stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen können die Verbindungen der Formel I eine ausreichende Lipophilie aufweisen, um durch die äußere Hautschicht in epidermale Schichten vordringen zu können. Als weitere Möglichkeit können in der Zubereitung auch entsprechende Transportmittel, beispielsweise Liposomen, vorgesehen sein, die einen Transport der Verbindungen der Formel I durch die äußeren Hautschichten ermöglichen. Schließlich ist auch ein systemischer Transport der Verbindungen der Formel I denkbar. Die Zubereitung wird dann beispielsweise so gestaltet, dass sie für eine orale Gabe geeignet ist.

[0032] Allgemein wirken die Substanzen der Formel I als Radikalfänger. Solche Radikale werden nicht nur durch Sonnenlicht erzeugt, sondern werden unter verschiedenen Bedingungen gebildet. Beispiele sind Anoxie, die den Elektronenfluß stromauf der Cytochromoxidasen blockiert und die Bildung von Superoxidradikalarionen bedingt; Entzündungen, die unter anderem mit der Bildung von Superoxidanionen durch die Membran-NADPH-Oxidase der Leukozyten einhergehen, die jedoch auch mit der Bildung (durch Disproportionierung in Gegenwart von Eisen (II)-ionen) der Hydroxylradikale und anderer reaktiver Spezies, die normalerweise beim Phänomen einer Phagocytose beteiligt sind, einhergehen; sowie Lipidautooxidation die im Allgemeinen durch ein Hydroxylradikal initiiert wird und lipidische Alkoxyradikale und Hydroperoxide liefert.

[0033] Es wird vermutet, dass bevorzugte Verbindungen der Formel I auch als Enzymhemmer wirken. Sie hemmen vermutlich Tyrosinase, Histidindecaboxylase, Proteinkinasen, Elastase, Aldosereduktase sowie Hyaluronidase, und ermöglichen daher, die Unversehrtheit der Grundsubstanz vaskulärer Hüllen aufrecht zu erhalten. Ferner hemmen sie vermutlich nicht spezifisch Katechol-O-methyltransferase, wodurch die Menge der verfügbaren Katecholamine und dadurch die Gefäßfestigkeit erhöht wird. Weiter hemmen sie vermutlich AMP-Phosphodiesterase, wodurch die Substanzen ein Potential zur Hemmung der Thrombozytenaggregation aufweisen.

Aufgrund ihrer Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen allgemein zur Immunprotektion und zum Schutz der DNA und RNA. Insbesondere eignen sich die Zubereitungen dabei zum Schutz von DNA und RNA vor oxidativen Angriffen, vor Radikalen und vor Schädigung durch Strahlung, insbesondere UV-Strahlung. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Zellschutz, insbesondere der Schutz von Langerhans-Zellen vor Schäden durch die oben genannten Einflüsse.

[0034] Weiter eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen bzw. Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusionsschäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.

[0035] Aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung können die Verbindungen als Wirkstoff zur Stabilisierung von Formulierungen gegen oxidativen Abbau eingesetzt werden.

[0036] Zusätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Chelatkomplexbildner für mehrwertige Metallionen, insbesondere die Ionen Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} .

[0037] Alle diese Verwendungen bzw. die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung entsprechend einsetzbarer Zubereitungen sind ausdrücklich auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0038] Insbesondere eignen sich bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen auch zur Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die die Differenzierung und Zellproliferation betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonica, der polymorphen Akne, der Akne rosacea, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der altersbedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamentenbedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichtyosen, der ichtyosiformen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantaris, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhautflechten (Buccal) (Lichen), zur Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzündliche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Hautatopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches, wobei die Verbindungen ferner bei einigen Entzündungen verwendet werden können, die nicht mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen, zur Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris, Verruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillomatosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden können, insbesondere des Epithelioma basocellulare und Epithelioma spinocellulare, zur Behandlung anderer Hautkrankheiten, wie der Dermatitis bullosa und der das Kollagen betreffenden Krankheiten, zur Behandlung bestimmter Augenkrankheiten, insbesondere der Hornhauterkrankungen, zur Behebung oder Bekämpfung der lichtbedingten und der mit dem Alterwerden zusammenhängenden Hautalterung, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Behandlung aller Krankheiten, die mit der normalen Alterung oder der lichtbedingten Alterung zusammenhängen, zur Vorbeugung vor oder der Heilung von Wunden/Narben der Atrophien der Epidermis und/oder Dermis, die durch lokal oder systemisch angewendete Corticosteroide hervorgerufen werden und aller sonstigen Arten der Hautatrophie, zur Vorbeugung vor oder Behandlung von Störungen der Wundheilung, zur Vermeidung oder Behebung von Schwangerschaftsstreifen oder auch zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung von Störungen der Talgproduktion, wie Hypersebhorrhö bei Akne oder der einfachen Seborrhö, zur Bekämpfung von oder Vorbeugung von krebsartigen Zuständen oder vor präkanzerogenen Zuständen, insbesondere der promyelozytären Leukämien, zur Behandlung von Entzündungserkrankungen, wie Arthritis, zur Behandlung aller virusbedingten Erkrankungen der Haut oder anderer Bereiche des Körpers, zur Vorbeugung vor oder Behandlung der Alopecie, zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Krankheiten anderer Körperbereiche mit einer immuno-logischen Komponente, zur Behandlung von Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, wie Arteriosklerose oder Bluthochdruck, sowie des Insulin-unabhängigen Diabetes, zur Behandlung von Hautproblemen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden.

[0039] Die Antioxidanten Wirkungen der Verbindungen gemäß Formel I können beispielsweise mit dem 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl(DPPH)-Assay gezeigt werden. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl ist ein in Lösung stabiles freies Radikal. Das ungepaarte Elektron führt zu einer starken Absorptionsbande bei 515 nm, die Lösung ist dunkel-violett gefärbt. In Gegenwart eines Radikalfängers wird das Elektron gepaart, die Absorption verschwindet und die Entfärbung verläuft stöchiometrisch unter Berücksichtigung der aufgenommenen Elektronen. Gemessen wird die Extinktion im Photometer. Die antiradikalische Eigenschaft der zu testenden Substanz wird bestimmt, indem man die Konzentration ermittelt, bei der 50 % des eingesetzten 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyls mit dem Radikalfänger reagiert haben. Ausgedrückt wird diese Konzentration als EC_{50} , ein Wert, der unter den gegebenen Messbedingungen als Substanzeigenschaft zu betrachten ist. Verglichen wird die untersuchte Substanz mit einem Standard (z.B. Tocopherol). Der EC_{50} -Wert ist dabei ein Maß für die Kapazität der jeweiligen Verbindung Radikale zu fangen. Je niedriger der EC_{50} -Wert ist, desto höher ist die Kapazität Radikale zu fangen. Im Sinne dieser Erfindung wird von einer großen oder hohen Kapazität Radikale zu fangen gesprochen, wenn der EC_{50} -Wert niedriger als der von Tocopherol.

[0040] Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Wirkung der Antioxidantien ist die Zeit in der dieser EC_{50} -Wert erreicht wird. Diese Zeit gemessen in Minuten ergibt den T_{EC50} -Wert, der eine Aussage über die Geschwindigkeit zulässt, mit der diese Antioxidantien Radikale fangen.

[0041] Die antiradikalische Effizienz (AE) (beschrieben bei C. Sanchez-Moreno, J.A. Larrauri und F. Saura-Calixto in J. Sci. Food Agric. 1998, 76(2), 270-276.) ergibt sich aus den oben genannten Größen nach folgender Beziehung:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} T_{EC50}}$$

Eine niedrige AE ($\times 10^{-3}$) liegt im Bereich bis etwa 10, von einer mittleren AE wird im Bereich von 10 bis 20 gesprochen und eine hohe AE liegt erfindungsgemäß bei Werten oberhalb 20 vor.

[0042] Dabei kann es erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sein, schnell wirkende Antioxidantien mit solchen mit langsamer oder zeitverzögerter Wirkung zu kombinieren. Dabei sind typische Gewichtsverhältnisse der schnell wirkenden Antioxidantien zu zeitverzögert wirkenden Antioxidantien im Bereich 10:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich 10:1 bis 1:1 und für hautschützende Zubereitungen insbesondere bevorzugt im Bereich 5:1 bis 2:1. In anderen erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugten Zubereitungen kann es im Sinne einer Wirkungsoptimierung allerdings von Vorteil sein, mehr zeitverzögert wirkende Antioxidantien als schnell wirkende Antioxidantien vorliegen. Typische Zusammensetzungen zeigen dann Gewichtsverhältnisse der schnell wirkenden Antioxidantien zu zeitverzögert wirkenden Antioxidantien im Bereich 1:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich 1:2 bis 1:8.

[0043] Die schützende Wirkung gegen oxidativen Stress bzw. gegen die Einwirkung von Radikalen kann also weiter verbessert werden, wenn die Zubereitungen ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthalten, wobei es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten bereitet geeignet schnell oder zeitverzögert wirkende Antioxidantien auszuwählen.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindungen handelt es sich bei der Zubereitung daher um eine Zubereitung zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, insbesondere zur Verringerung der Hautalterung, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben den ein oder mehreren Verbindungen nach Formel I vorzugsweise ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthält.

[0045] Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die als Antioxidantien verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

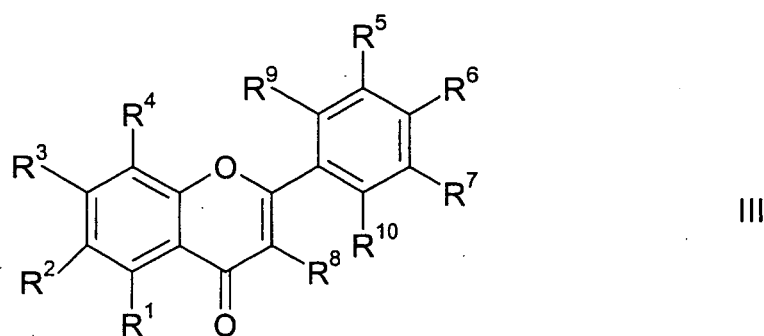
[0046] Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. OxyneX® AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. OxyneX® K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. OxyneX® L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. OxyneX® LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. OxyneX® 2004). Derartige Antioxidantien werden mit Verbindungen der Formel I in solchen Zusammensetzungen üblicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

[0047] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als weitere Inhaltsstoffe Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D₂), Vitamin E, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K₁, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B₁), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B₆), Panthothensäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B₁₂) in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin. Vitamine werden dabei mit Verbindungen der Formel I üblicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

[0048] Unter den Phenolen mit antioxidativer Wirkung sind die teilweise als Naturstoffe vorkommenden Polyphenole für Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen oder Ernährungsbereich besonders interessant. Beispielsweise weisen die hauptsächlich als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide oder Bioflavonoide häufig ein antioxidantes Potential auf. Mit Effekten des Substitutionsmusters von Mono- und Dihydroxyflavonen beschäftigen sich K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108. Es wird dort beobachtet, dass Dihydroxyflavone mit einer OH-Gruppe benachbart zur Ketofunktion oder OH-Gruppen in 3'4'- oder 6,7- oder 7,8-Position antioxidative Eigenschaften aufweisen, während andere Mono- und Dihydroxyflavone teilweise keine antioxidativen Eigenschaften aufweisen.

[0049] Häufig wird Quercetin (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletin, Sophoretin, Ericin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) als besonders wirksames Antioxidans genannt (z.B. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M. C.M. Rietjens; Free Radical Biology & Medicine 2001, 31(7), 869-881 untersuchen die pH-Abhängigkeit der antioxidativen Wirkung von Hydroxyflavonen. Über den gesamten pH-Bereich zeigt Quercetin die höchste Aktivität der untersuchten Strukturen.

[0050] Geeignete Antioxidantien sind weiter Verbindungen der Formel III



wobei R¹ bis R¹⁰ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- OR¹¹
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder

- C₃- bis C₁₀-Cycloalkylgruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,
- wobei alle OR¹¹ unabhängig voneinander stehen für

- OH
- geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkyloxygruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenyloxygruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkoxygruppen, wobei die Hydroxygruppe(n) an ein primäre oder sekundäre Kohlenstoffatome der Kette gebunden sein können und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- C₃- bis C₁₀-Cycloalkyloxygruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenyloxygruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können und/oder,
- Mono- und/oder Oligoglycosylreste,

mit der Maßgabe, dass mindestens 4 Reste aus R¹ bis R⁷ stehen für OH und dass im Molekül mindestens 2 Paare benachbarter Gruppen -OH vorliegen,

- oder R², R⁵ und R⁶ für OH und die Reste R¹, R³, R⁴ und R⁷⁻¹⁰ für H stehen,

wie sie in der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10244282.7 beschrieben sind.

[0051] Dabei hat es sich weiter gezeigt, dass die Kombination erfindungsgemäßer Verbindungen mit Vitamin E in Zubereitungen, die einen hohen Anteil Vitamin E aufweisen, wie zahlreiche natürlich Öle, besonders vorteilhaft sein kann, da die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den prooxidativen Effekt des Vitamin E unterbinden können.

[0052] Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten neben den Verbindungen der Formel I auch reine UV-Filter.

[0053] Bei Einsatz der als UV-A-Filter insbesondere bevorzugten Dibenzoylmethanderivate in Kombination mit den Verbindungen der Formel I ergibt sich ein zusätzlicher Vorteil: Die UV-empfindlichen Dibenzoylmethanderivate werden durch die Anwesenheit der Verbindungen der Formel I zusätzlich stabilisiert. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I zur Stabilisierung von Dibenzoylmethanderivaten in Zubereitungen.

[0054] Prinzipiell kommen alle UV-Filter für eine Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Frage. Besonders bevorzugt sind solche UV-Filter, deren physiologische Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen ist. Sowohl für UVA wie auch UVB-Filter gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

[0055] Benzylidenkampferderivate wie 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kainpfer (z.B. Eusolex® 6300), 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD), Polymere von N-{(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl}-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW), N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder (2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

[0056] Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

[0057] Benzophenone wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),

[0058] Methoxyzimtsäureester wie Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292), 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),

[0059] Salicylatderivate wie 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS), 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

[0060] 4-Aminobenzoessäure und Derivate wie 4-Aminobenzoessäure, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007), ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

[0061] Phenylbenzimidazolsulfonsäuren, wie 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232), 2,2-(1,4-Phenyl)-bisbenzimidazol-4,6-disulfonsäure bzw. deren Salze (z.B. Neoheliopan® AP) oder 2,2-(1,4-Phenyl)-bisbenzimidazol-6-sulfonsäure;

[0062] und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150)
- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoessäure hexylester (z.B. Uvinul®UVA Plus, Fa. BASF).

[0063] Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

[0064] Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

[0065] Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- Dimethicone diethylbenzalmalonate (CAS-Nr. 207 574-74-1)
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1)
- 2,2'-[(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7) und
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),

[0066] Weitere geeignete UV-Filter sind auch Methoxyflavone entsprechend der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10232595.2.

[0067] Organische UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

[0068] Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z. B. Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Cerioxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet.

[0069] Bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften sind 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-pro-pan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclo-hexylsali-cylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-di-phenyl-acrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanol-aminsalze.

[0070] Durch Kombination von einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I mit weiteren UV-Filtern kann die Schutzwirkung gegen schädliche Einwirkungen der UV-Strahlung optimiert werden.

[0071] Optimierte Zusammensetzungen können beispielsweise die Kombination der organischen UV-Filter 4'-Methoxy-6-hydroxyflavon mit 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer enthalten. Mit dieser Kombination ergibt sich ein Breitbandschutz, der durch Zusatz von anorganischen UV-Filtern, wie Titandioxid-Mikropartikeln noch ergänzt werden kann.

[0072] Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

- Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.
- Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in kosmetischen Zubereitungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.
- In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.
- Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltsstoffe Zubereitungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Zubereitungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

[0073] Daher ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend

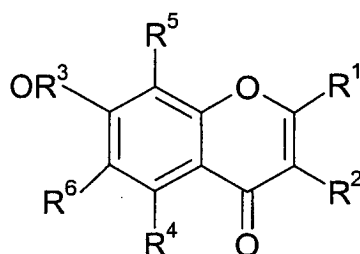
stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

[0074] Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Silicium-oxid-hydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

[0075] Dabei sind die Kapseln in erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

[0076] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können darüber hinaus weitere übliche hautschonende oder hautpflegende Wirkstoffe enthalten. Dies können prinzipiell alle den Fachmann bekannten Wirkstoffe sein.

[0077] Dies können Chromon-Derivate sein. Dabei werden vorzugsweise bestimmte Chromen-2-on-Derivate, die sich als Wirkstoffe zur vorbeugenden Behandlung von menschlicher Haut und menschlicher Haare gegen Alterungsprozesse und schädigende Umwelteinflüssen eignen, unter der Bezeichnung Chromon-Derivate verstanden. Sie zeigen gleichzeitig ein niedriges Irritationspotential für die Haut, beeinflussen die Wasserbindung in der Haut positiv, erhalten oder erhöhen die Elastizität der Haut und fördern somit eine Glättung der Haut. Diese Verbindungen entsprechen vorzugsweise der Formel IV



IV

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- C₃- bis C₁₀-Cycloalkylgruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,
- R³ steht für H oder geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- R⁴ steht für H oder OR⁸,
- R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus
- H, -OH,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen,

wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

R⁷ steht für H, geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

R⁸ steht für H oder geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,

wobei mindestens 2 der Substituenten R¹, R², R⁴-R⁶ verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus R¹ und R² für -C(=O)-R⁷ oder -C(=O)-OR⁷ steht.

[0078] Der Anteil an einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt Chromon-Derivaten in der erfindungsgemässen

Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

[0079] Weiter kann es bevorzugt sein, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens ein Repellent enthält, wobei das Repellent vorzugsweise ausgewählt aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure Ethylester, Dimethylphthalat, Butopyronoxyl, 2,3,4,5-bis-(2-Butylen)-tetrahydro-2-furaldehyd, N,N-Caprylsäurediethylamid, N,N-Diethylbenzamid, o-Chlor-N,N-diethylbenzamid, Dimethylcarbat, Di-npropylisocinchomeronat, 2-Ethylhexan-1,3-diol, N-Octyl-bicycloheptendiecarboximid, Piperonyl-butoxid, 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon, wobei es insbesondere bevorzugt ausgewählt ist aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure-ethylester 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon.

[0080] Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen, die Repellentien enthalten, handelt es sich dabei vorzugsweise um Insektenabwehrmittel. Insektenabwehrmittel werden in Form von Lösungen, Gelen, Stiften, Rollern, Pump-Sprays und Aerosol-Sprays angeboten, wobei Lösungen und Sprays den Hauptteil der im Handel erhältlichen Produkte bilden. Basis für diese beiden Produktformen sind meist alkoholische bzw. wässrig-alkoholische Lösungen unter Zusatz fettender Substanzen und leichter Parfümierung.

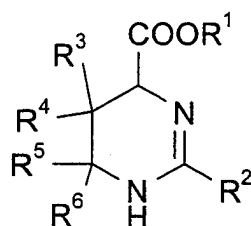
[0081] Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind Pyrimidincarbonsäuren und/oder Aryloxime.

[0082] Pyrimidincarbonsäuren kommen in halophilen Mikroorganismen vor und spielen bei der Osmoregulation dieser Organismen eine Rolle (*E. A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985) Seite 135-139*). Dabei sind unter den Pyrimidincarbonsäuren insbesondere Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und deren Derivate zu nennen. Diese Verbindungen stabilisieren Enzyme und andere Biomoleküle in wässrigen Lösungen und organischen Lösungsmitteln. Weiter stabilisieren sie insbesondere Enzyme gegen denaturierende Bedingungen, wie Salze, extreme pH-Werte, Tenside, Harnstoff, Guanidiniumchlorid und andere Verbindungen.

[0083] Ectoin und Ectoin-Derivate wie Hydroxyectoin können vorteilhaft in Arzneimitteln verwendet werden. Insbesondere kann Hydroxyectoin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Andere Einsatzgebiete des Hydroxyectoins und anderer Ectoin-Derivate liegen typischerweise in Gebieten in denen z.B. Trehalose als Zusatzstoff verwendet wird. So können Ectoin-Derivate, wie Hydroxyectoin, als Schutzstoff in getrockneten Hefe- und Bakterienzellen Verwendung finden. Auch pharmazeutische Produkte wie nicht glykosylierte, pharmazeutische wirksame Peptide und Proteine z.B. t-PA können mit Ectoin oder seinen Derivaten geschützt werden.

[0084] Unter den kosmetischen Anwendungen ist insbesondere die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut zu nennen. So wird in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 671 161 insbesondere beschrieben, dass Ectoin und Hydroxyectoin in kosmetischen Zubereitungen wie Pudern, Seifen, tensidhaltigen Reinigungsprodukten, Lippenstiften, Rouge, Make-Ups, Pflegecremes und Sonnenschutzpräparaten eingesetzt werden.

[0085] Dabei wird vorzugsweise eine Pyrimidincarbonsäure gemäß der unten stehenden Formel V eingesetzt,



V

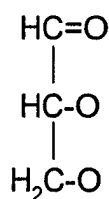
worin R¹ ein Rest H oder C1-8-Alkyl, R² ein Rest H oder C1-4-Alkyl und R³, R⁴, R⁵ sowie R⁶ jeweils unabhängig voneinander ein Rest aus der Gruppe H, OH, NH₂ und C1-4-Alkyl sind. Bevorzugt werden Pyrimidincarbonsäuren eingesetzt, bei denen R² eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist und R¹ bzw. R⁵ und R⁶ H sind. Insbesondere bevorzugt werden die Pyrimidincarbonsäuren Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) und Hydroxyectoin ((S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) eingesetzt. Dabei enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen derartige Pyrimidincarbonsäuren vorzugsweise in Mengen bis zu 15 Gew.-%. Vorzugsweise werden die Pyrimidincarbonsäuren dabei in Verhältnissen von 100:1 bis 1:100 zu den Verbindungen der Formel I eingesetzt, wobei Verhältnisse im Bereich 1:10 bis 10:1 besonders bevorzugt sind.

[0086] Unter den Aryloximen wird vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim, welches auch als HMLO, LPO oder F5 bezeichnet wird, eingesetzt. Seine Eignung zum Einsatz in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-4116123 bekannt. Zubereitungen, die 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim enthalten, sind demnach zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, geeignet. Es ist

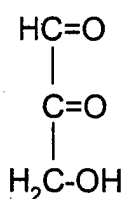
bekannt, dass derartige Zubereitungen z.B. zur Therapie der Psoriasis, unterschiedlicher Ekzemformen, irritativer und toxischer Dermatitis, UV-Dermatitis sowie weiterer allergischer und/oder entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde verwendet werden können. Erfindungsgemäße Zubereitungen, die neben der Verbindung der Formel I zusätzlich eine Aryloxim, vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropfenonoxim enthalten, zeigen überraschende antiinflammatorische Eignung. Dabei enthalten die Zubereitungen vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des Aryloxims, wobei es insbesondere bevorzugt ist, wenn die Zubereitung 0,05 bis 5 Gew.-% Aryloxim enthält.

[0087] In einer weiteren ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens einen Selbstbräuner.

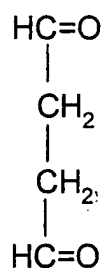
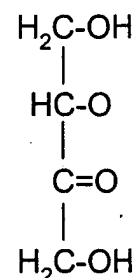
[0088] Als vorteilhafte Selbstbräuner können unter anderem eingesetzt werden:



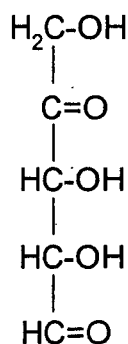
Glycerolaldehyd



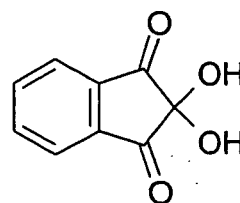
Hydroxymethylglyoxal

 γ -Dialdehyd

Erythrulose

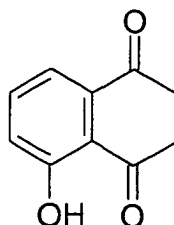


6-Aldo-D-Fructose



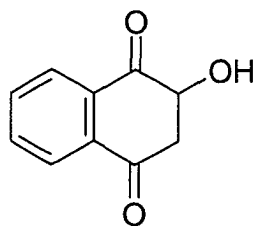
Ninhydrin

[0089] Ferner ist das 5-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Juglon) zu nennen, das aus den Schalen frischer Walnüsse extrahiert wird



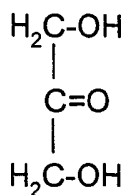
5-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Juglon)

sowie das in den Henna-Blättern vorkommende 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Lawson).



2-Hydroxy-1,4-naphthoquinon (Lawson)

[0090] Ganz besonders bevorzugt ist das 1,3-Dihydroxyaceton (DHA), ein im menschlichen Körper vorkommender dreiwertiger Zucker und dessen Derivate.



1,3-Dihydroxyaceton (DHA)

[0091] Die Verwendung eines erfindungsgemäßen nanopartikulären UV-Schutzmittels zur Stabilisierung von Selbstbräunern, insbesondere Dihydroxyacetone oder Dihydroxyacetonderivaten ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0092] Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch Farbstoffe und Farbpigmente enthalten. Die Farbstoffe und -pigmente können aus der entsprechenden Positivliste der Kosmetikverordnung bzw. der EG-Liste kosmetischer Färbemittel ausgewählt werden. In den meisten Fällen sind sie mit den für Lebensmittel zugelassenen Farbstoffen identisch. Vorteilhafte Farbpigmente sind beispielsweise Titandioxid, Glimmer, Eisenoxide (z. B. Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , $\text{FeO}(\text{OH})$) und/oder Zinnoxid. Vorteilhafte Farbstoffe sind beispielsweise Carmin, Berliner Blau, Chromoxidgrün, Ultramarinblau und/oder Manganviolett. Es ist insbesondere vorteilhaft, die Farbstoffe und/oder Farbpigmente aus der folgenden Liste zu wählen. Die Colour Index Nummern (CIN) sind dem Rowe Colour Index, 3. Auflage, Society of Dyers and Colourists, Bradford, England, 1971 entnommen.

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Pigment Green	10006	grün
Acid Green 1	10020	Grün
2,4-Dinitrohydroxynaphthalin-7-sulfonsäure	10316	Gelb
Pigment Yellow 1	11680	Gelb
Pigment Yellow 3	11710	Gelb
Pigment Orange 1	11725	Orange
2,4-Dihydroxyazobenzol	11920	Orange
Solvent Red 3	12010	Rot
1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	12085	Rot
Pigment Red 3	12120	Rot
Ceresrot; Sudanrot; Fettrot G	12150	Rot
Pigment Red 112	12370	Rot
Pigment Red 7	12420	Rot
Pigment Brown 1	12480	Braun
4-(2'-Methoxy-5'sulfonsäurediethylamid-1'-phenylazo)-3-hydroxy-5"-chloro-2",4"-dimethoxy-2-naphthoesäureanilid	12490	Rot

(fortgesetzt)

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
	Disperse Yellow 16	12700	Gelb
5	1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-4-amino-benzol-5-sulfosäure	13015	Gelb
	2,4-Dihydroxy-azobenzol-4'-sulfosäure	14270	Orange
	2-(2,4-Dimethylphenylazo-5-sulfosäure)-1-hydroxynaphthalin-4-sulfosäure	14700	Rot
	2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure	14720	Rot
10	2-(6-Sulfo-2,4-xylylazo)-1-naphthol-5-sulfosäure	14815	Rot
	1-(4'-Sulfo-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15510	Orange
	1-(2-Sulfosäure-4-chlor-5-carbonsäure-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15525	Rot
	1-(3-Methyl-phenylazo-4-sulfosäure)-2-hydroxynaphthalin	15580	Rot
	1-(4', (8')-Sulfosäurenaphthylazo)-2-hydroxynaphthalin	15620	Rot
15	2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfosäure	15630	Rot
	3-Hydroxy-4-phenylazo-2-naphthylcarbonsäure	15800	Rot
	1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure	15850	rot
	1-(2-Sulfo-4-methyl-5-chlor-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15865	Rot
20	1-(2-Sulfo-1 -naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15880	Rot
	1-(3-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15980	Orange
	1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15985	Gelb
	Allura Red	16035	Rot
	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure	16185	Rot
25	Acid Orange 10	16230	Orange
	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure	16255	Rot
	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6,8-trisulfosäure	16290	Rot
	8-Amino-2-phenylazo-1-naphthol-3,6-disulfosäure	17200	Rot
30	Acid Red 1	18050	Rot
	Acid Red 155	18130	Rot
	Acid Yellow 121	18690	Gelb
	Acid Red 180	18736	Rot
	Acid Yellow 11	18820	Gelb
35	Acid Yellow 17	18965	Gelb
	4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-1-(4-sulfo-phenyl)-5-hydroxy-pyrazolon-3-carbonsäure	19140	Gelb
	Pigment Yellow 16	20040	Gelb
	2,6-(4'-Sulfo-2'',4''-dimethyl)-bis-phenylazo)1,3-dihydroxybenzol	20170	Orange
40	Acid Black 1	20470	schwarz
	Pigment Yellow 13	21100	Gelb
	Pigment Yellow 83	21108	Gelb
	Solvent Yellow	21230	Gelb
	Acid Red 163	24790	Rot
45	Acid Red 73	27290	Rot
	2-[4'-(4''-Sulfo-1''-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-7-aminonaphthalin-3,6-disulfosäure	27755	schwarz
	4-[4''-Sulfo-1''-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-8-acetyl-aminonaphthalin-3,5-disulfosäure	28440	schwarz
50	Direct Orange 34, 39, 44, 46, 60	40215	Orange
	Food Yellow	40800	Orange
	trans- β -Apo-8'-Carotinaldehyd (C ₃₀)	40820	Orange
	trans-Apo-8'-Carotinsäure (C ₃₀)-ethylester	40850	Orange
55	Canthaxanthin	40850	Orange
	Acid Blue 1	42045	Blau
	2,4-Disulfo-5-hydroxy-4'-4''-bis-(diethylamino)triphenyl-carbinol	42051	Blau

(fortgesetzt)

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5	4-[-(4-N-Ethyl-p-sulfobenzylamino)-phenyl-(4-hydroxy-2-sulfophenyl)-(methylen)-1-(N-ethyl-N-p-sulfobenzyl)-2,5-cyclohexadienimin]	42053	Grün
	Acid Blue 7	42080	Blau
	(N-Ethyl-p-sulfobenzyl-amino)-phenyl-(2-sulfophenyl)-methylen-(N-ethyl-N-p-sulfo-benzyl) $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienimin	42090	Blau
10	Acid Green 9	42100	Grün
	Diethyl-di-sulfobenzyl-di-4-amino-2-chlor-di-2-methylfuchsonimmonium	42170	Grün
	Basic Violet 14	42510	Violett
	Basic Violet 2	42520	Violett
15	2'-Methyl-4'-(N-ethyl-N-m-sulfobenzyl)-amino-4''-(N-diethyl)-amino-2-methyl-N-ethyl-N-m-sulfobenzylfuchsonimmonium	42735	Blau
	4'-(N-Dimethyl)-amino-4''-(N-phenyl)-aminonaphtho-N-dimethylfuchsonimmonium	44045	Blau
	2-Hydroxy-3,6-disulfo-4,4'-bis-dimethylaminonaphthofuchsonimmonium	44090	Grün
	Acid Red 52	45100	Rot
20	3-(2'-Methylphenylamino)-6-(2'-methyl-4'-sulfophenylamino)-9-(2''-carboxyphenyl)-xantheniumsals	45190	Violett
	Acid Red 50	45220	Rot
	Phenyl-2-oxyfluoron-2-carbonsäure	45350	gelb
	4,5-Dibromfluorescein	45370	Orange
25	2,4,5,7-Tetrabromfluorescein	45380	Rot
	Solvent Dye	45396	Orange
	Acid Red 98	45405	Rot
	3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein	45410	Rot
	4,5-Diodfluorescein	45425	Rot
30	2,4,5,7-Tetraiodfluorescein	45430	Rot
	Chinophthalon	47000	Gelb
	Chinophthalon-disulfosäure	47005	Gelb
	Acid Violet 50	50325	Violett
35	Acid Black 2	50420	schwarz
	Pigment Violet 23	51319	Violett
	1,2-Dioxyanthrachinon, Calcium-Sluminiumkomplex	58000	Rot
	3-Oxypyren-5,8,10-sulfosäure	59040	Grün
	1-Hydroxy-4-N-phenyl-aminoanthrachinon	60724	Violett
40	1-Hydroxy-4-(4'-methylphenylamino)-anthrachinon	60725	Violett
	Acid Violet 23	60730	Violett
	1,4-Di(4'-methyl-phenylamino)-anthrachinon	61565	Grün
	1,4-Bis-(o-sulfo-p-toluidino)-anthrachinon	61570	Grün
45	Acid Blue 80	61585	Blau
	Acid Blue 62	62045	Blau
	N,N'-Dihydro-1,2,1',2'-anthrachinonazin	69800	Blau
	Vat Blue 6; Pigment Blue 64	69825	Blau
	Vat Orange 7	71105	orange
50	Indigo	73000	Blau
	Indigo-disulfosäure	73015	Blau
	4,4'-Dimethyl-6,6'-dichlorthioindigo	73360	Rot
	5,5'Dichlor-7,7'-dimethylthioindigo	73385	violett
55	Quinacridone Violet 19	73900	violett
	Pigment Red 122	73915	Rot
	Pigment Blue 16	74100	blau
	Phthalocyanine	74160	blau

EP 1 527 777 A1

(fortgesetzt)

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5	Direct Blue 86	74180	blau
	Chlorierte Phthalocyanine	74260	grün
	Natural Yellow 6, 19; Natural Red 1	75100	gelb
	Bixin, Nor-Bixin	75120	orange
	Lycopin	75125	gelb
10	trans-alpha-, bet- bzw. gamma-Carotin	75130	orange
	Keto- und/oder Hydroxylderivate des Carotins	75135	gelb
	Guanin oder Perlglanzmittel	75170	weiß
	1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)1,6-heptadien-3,5-dion	75300	gelb
	Komplexsalz (Na, Al, Ca) der Karminsäure	75470	Rot
15	Chlorophyll a und b; Kupferverbindungen der Chlorophylle und Chlorophylline	75810	grün
	Aluminium	77000	weiß
	Tonerdehydrat	77002	weiß
	Wasserhaltige Aluminiumsilikate	77004	weiß
20	Ultramarin	77007	blau
	Pigment Red 101 und 102	77015	Rot
	Bariumsulfat	77120	weiß
	Bismutoxychlorid und seine Gemische mit Glimmer	77163	weiß
	Calciumcarbonat	77220	weiß
25	Calciumsulfat	77231	weiß
	Kohlenstoff	77266	schwarz
	Pigment Black 9	77267	schwarz
	Carbo medicinalis vegetabilis	77268	schwarz
30		:1	
	Chromoxid	77288	grün
	Chromoxid, wasserhaltig	77278	grün
	Pigment Blue 28, Pigment Green 14	77346	grün
	Pigment Metal 2	77400	braun
35	Gold	77480	braun
	Eisenoxide und -hydroxide	77489	orange
	Eisenoxid	77491	rot
	Eisenoxidhydrat	77492	gelb
	Eisenoxid	77499	schwarz
40	Mischungen aus Eisen(II)- und Eisen(III)-hexacyahoferrat	77510	blau
	Pigment White 18	77713	weiß
	Mangananioniumdiphosphat	77742	violett
	Manganphosphat; $Mn_3(PO_4)_2 \cdot 7 H_2O$	77745	rot
45	Silber	77820	weiß
	Titandioxid und seine Gemische mit Glimmer	77891	weiß
	Zinkoxid	77947	weiß
	6,7-Dimethyl-9-(1'-D-ribityl)-isoalloxazin, Lactoflavin		gelb
50	Zuckerkulör		braun
	Capsanthin, Capsorubin		orange
	Betanin		rot
	Benzopyryliumsalzern, Anthocyane		rot
	Aluminium-, Zink-, Magnesium- und Calciumstearat		weiß
55	Bromthymolblau		blau

[0093] Es kann ferner günstig sein, als Farbstoff eine oder mehrerer Substanzen aus der folgenden Gruppe zu

wählen:

2,4-Dihydroxyazobenzol, 1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin, Ceresrot, 2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure, Calciumsalz der 2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfonsäure, Calcium- und Bariumsalze der 1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure, Calciumsalz der 1-(2-Sulfo-1-naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure, 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure, Aluminiumsalz der 4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-(4-sulfophenyl)-5-hydroxy-pyrazolon-3-carbonsäure, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 4,5-Dibromfluorescein, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 2,4,5,7-Tetrabromfluorescein, 3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein und sein Aluminiumsalz, Aluminiumsalz von 2,4,5,7-Tetraiodfluorescein, Aluminiumsalz der Chinophthalon-disulfosäure, Aluminiumsalz der Indigo-disulfosäure, rotes und schwarzes Eisenoxid (CIN: 77 491 (rot) und 77 499 (schwarz)), Eisenoxidhydrat (CIN: 77492), Manganammoniumdiphosphat und Titandioxid.

[0094] Ferner vorteilhaft sind öllösliche Naturfarbstoffe, wie z. B. Paprikaextrakt, β -Carotin oder Cochenille.

[0095] Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner Gelcrèmes mit einem Gehalt an Perlglanzpigmenten. Bevorzugt sind insbesondere die im folgenden aufgelisteten Arten von Perlglanzpigmenten:

1. Natürliche Perlglanzpigmente, wie z. B.

- a) "Fischsilber" (Guanin/Hypoxanthin-Mischkristalle aus Fischschuppen) und
- b) "Perlmutter" (vermahlene Muschelschalen)

2. Monokristalline Perlglanzpigmente wie z. B. Bismutoxychlorid (BiOCl)

3. Schicht-Substrat Pigmente: z. B. Glimmer / Metalloxid

[0096] Basis für Perlglanzpigmente sind beispielsweise pulverförmige Pigmente oder Ricinusöldispersionen von Bismutoxychlorid und/oder Titandioxid sowie Bismutoxychlorid und/oder Titandioxid auf Glimmer. Insbesondere vorteilhaft ist z. B. das unter der CIN 77163 aufgelistete Glanzpigment.

[0097] Vorteilhaft sind ferner beispielsweise die folgenden Perlglanzpigmentarten auf Basis von Glimmer/Metalloxid:

Gruppe	Belegung/ Schichtdicke	Farbe
Silberweiße Perlglanzpigmente	TiO_2 : 40-60 nm	silber
Interferenzpigmente	TiO_2 : 60-80 nm	gelb
	TiO_2 : 80-100 nm	rot
	TiO_2 : 100-140 nm	blau
	TiO_2 : 120-160 nm	grün
Farbglanzpigmente	Fe_2O_3	bronze
	Fe_2O_3	kupfer
	Fe_2O_3	rot
	Fe_2O_3	rotviolett
	Fe_2O_3	rotgrün
	Fe_2O_3	schwarz
Kombinationspigmente	$\text{TiO}_2 / \text{Fe}_2\text{O}_3$	Goldtöne
	$\text{TiO}_2 / \text{Cr}_2\text{O}_3$	grün
	$\text{TiO}_2 / \text{Berliner Blau}$	tiefblau

[0098] Besonders bevorzugt sind z. B. die von der Firma Merck unter den Handelsnamen Timiron, Colorona oder Dichrona erhältlichen Perlglanzpigmente.

[0099] Die Liste der genannten Perlglanzpigmente soll selbstverständlich nicht limitierend sein. Im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafte Perlglanzpigmente sind auf zahlreichen, an sich bekannten Wegen erhältlich. Beispielsweise lassen sich auch andere Substrate außer Glimmer mit weiteren Metalloxiden beschichten, wie z. B. Silica und dergleichen mehr. Vorteilhaft sind z. B. mit TiO_2 und Fe_2O_3 beschichtete SiO_2 -Partikel ("Ronasphären"), die von der

Firma Merck vertrieben werden und sich besonders für die optische Reduktion feiner Fältchen eignen.
[0100] Es kann darüber hinaus von Vorteil sein, gänzlich auf ein Substrat wie Glimmer zu verzichten. Besonders bevorzugt sind Perlglanzpigmente, welche unter der Verwendung von SiO_2 hergestellt werden. Solche Pigmente, die auch zusätzlich gonichromatische Effekte haben können, sind z. B. unter dem Handelsnamen Sicopearl Fantastico bei der Firma BASF erhältlich.

[0101] Weiterhin vorteilhaft können Pigmente der Firma Engelhard / Mearl auf Basis von Calcium Natrium Borosilikat, die mit Titandioxid beschichtet sind, eingesetzt werden. Diese sind unter dem Namen Reflecks erhältlich. Sie weisen durch ihre Partikelgröße von 40-80 μm zusätzlich zu der Farbe einen Glitzereffekt auf.

[0102] Besonders vorteilhaft sind ferner auch Effektpigmente, welche unter der Handelsbezeichnung Metasomes Standard / Glitter in verschiedenen Farben (yellow, red, green, blue) von der Firma Flora Tech erhältlich sind. Die Glitterpartikel liegen hierbei in Gemischen mit verschiedenen Hilfs- und Farbstoffen (wie beispielsweise den Farbstoffen mit den Colour Index (CI) Nummern 19140, 77007, 77289, 77491) vor.

[0103] Die Farbstoffe und Pigmente können sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen sowie gegenseitig miteinander beschichtet sein, wobei durch unterschiedliche Beschichtungsdicken im allgemeinen verschiedene Farbefekte hervorgerufen werden. Die Gesamtmenge der Farbstoffe und farbgebenden Pigmente wird vorteilhaft aus dem Bereich von z. B. 0,1 Gew.% bis 30 Gew.%, vorzugsweise von 0,5 bis 15 Gew.%, insbesondere von 1,0 bis 10 Gew.% gewählt, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

[0104] Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden.

[0105] Die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I können in der üblichen Weise in kosmetische oder dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Zubereitungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Für eine innerliche Anwendung sind Darreichungsformeln wie Kapseln, Dragees, Pulver, Tabletten-Lösungen oder Lösungen geeignet.

[0106] Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle, Aerosole und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Zubereitung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

[0107] Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

[0108] Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

[0109] Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

[0110] Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0111] Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0112] Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0113] Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeweißhydrolysaten, Isothionate, imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäure-diethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0114] Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische

dieser Stoffe enthalten.

[0115] Weitere typische kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

[0116] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungsformen gehören insbesondere Emulsionen.

[0117] Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Zubereitung verwendet wird.

[0118] Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

[0119] Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigtem und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäure und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyl-laurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexaldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

[0120] Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

[0121] Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

[0122] Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether.

[0123] Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

[0124] Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

[0125] Vorteilhaft kann auch die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

[0126] Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

[0127] Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

[0128] Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diöle oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. de-

ren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

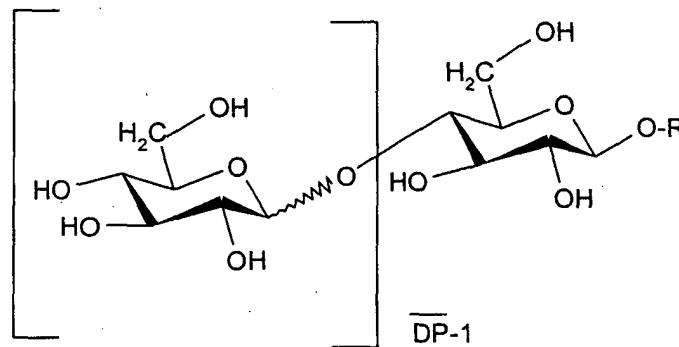
[0129] Insbesondere werden Gemisch der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

[0130] Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

[0131] In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen hydrophile Tenside.

[0132] Die hydrophilen Tenside werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, der Acyllactylate, der Betaine sowie der Cocoamphoacetate.

[0133] Die Alkylglucoside werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, welche sich durch die Strukturformel



auszeichnen, wobei R einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 4 bis 24 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei DP einen mittleren Glucosylierungsgrad von bis zu 2 bedeutet.

[0134] Der Wert \overline{DP} repräsentiert den Glucosidierungsgrad der erfindungsgemäß verwendeten Alkylglucoside und ist definiert als

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

[0135] Dabei stellen $p_1, p_2, p_3 \dots$ bzw. p_i den Anteil der einfach, zweifach dreifach ... i-fach glucosylierten Produkte in Gewichtsprozenten dar. Erfindungsgemäß vorteilhaft werden Produkte mit Glucosylierungsgraden von 1-2, insbesondere vorteilhaft von 1, 1 bis 1,5, ganz besonders vorteilhaft von 1,2-1,4, insbesondere von 1,3 gewählt.

[0136] Der Wert DP trägt den Umstände Rechnung, dass Alkylglucoside herstellungsbedingt in der Regel Gemische aus Mono- und Oligoglucosiden darstellen. Erfindungsgemäß vorteilhaft ist ein relativ hoher Gehalt an Monoglucosiden, typischerweise in der Größenordnung von 40-70 Gew.-%.

[0137] Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft verwendete Alkylglycoside werden gewählt aus der Gruppe Octylglucopyranosid, Nonylglucopyranosid, Decylglucopyranosid, Undecylglucopyranosid, Dodecylglucopyranosid, Tetradecylglucopyranosid und Hexadecylglucopyranosid.

[0138] Es ist ebenfalls von Vorteil, natürliche oder synthetische Roh- und Hilfsstoffe bzw. Gemische einzusetzen, welche sich durch einen wirksamen Gehalt an den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffen auszeichnen, beispielsweise Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

[0139] Die Acyllactylate werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel

[0150] Es ist von Vorteil, die Fettalkoholethoxylate aus der Gruppe der ethoxylierten Stearylalkhole, Cetylalkhole, Cetylstearylalkhole (Cetearylalkhole) zu wählen. Insbesondere bevorzugt sind: Polyethylenglycol(13)stearylether (Steareth-13), Polyethylenglycol(14)stearylether (Steareth-14), Polyethylenglycol(15)stearylether (Steareth-15), Polyethylenglycol(16)stearylether (Steareth-16), Polyethylenglycol(17)stearylether (Steareth-17), Polyethylenglycol(18)stearylether (Steareth-18), Polyethylenglycol(19)stearylether (Steareth-19), Polyethylenglycol(20)stearylether (Steareth-20), Polyethylenglycol(12)isostearylether (Isosteareth-12), Polyethylenglycol(13)isostearylether (Isosteareth-13), Polyethylenglycol(14)isostearylether (Isosteareth-14), Polyethylenglycol(15)isostearylether (Isosteareth-15), Polyethylenglycol(16)isostearylether (Isosteareth-16), Polyethylenglycol(17)isostearylether (Isosteareth-17), Polyethylenglycol(18)isostearylether (Isosteareth-18), Polyethylenglycol(19)isostearylether (Isosteareth-19), Polyethylenglycol(20)isostearylether (Isosteareth-20), Polyethylenglycol(13)cetylether (Ceteth-13), Polyethylenglycol(14)cetylether (Ceteth-14), Polyethylenglycol(15)cetylether (Ceteth-15), Polyethylenglycol(16)cetylether (Ceteth-16), Polyethylenglycol(17)cetylether (Ceteth-17), Polyethylenglycol(18)cetylether (Ceteth-18), Polyethylenglycol(19)cetylether (Ceteth-19), Polyethylenglycol(20)cetylether (Ceteth-20), Polyethylenglycol(13)isocetylether (Isoceteth-13), Polyethylenglycol(14)isocetylether (Isoceteth-14), Polyethylenglycol(15)isocetylether (Isoceteth-15), Polyethylenglycol(16)isocetylether (Isoceteth-16), Polyethylenglycol(17)isocetylether (Isoceteth-17), Polyethylenglycol(18)isocetylether (Isoceteth-18), Polyethylenglycol(19)isocetylether (Isoceteth-19), Polyethylenglycol(20)isocetylether (Isoceteth-20), Polyethylenglycol(12)oleylether (Oleth-12), Polyethylenglycol(13)oleylether (Oleth-13), Polyethylenglycol(14)oleylether (Oleth-14), Polyethylenglycol(15)oleylether (Oleth-15), Polyethylenglycol(12)laurylether (Laureth-12), Polyethylenglycol(12)isolaurylether (Isolaureth-12), Polyethylenglycol(13)cetylstearylether (Ceteareth-13), Polyethylenglycol(14)cetylstearylether (Ceteareth-14), Polyethylenglycol(15)cetylstearylether (Ceteareth-15), Polyethylenglycol(16)cetylstearylether (Ceteareth-16), Polyethylenglycol(17)cetylstearylether (Ceteareth-17), Polyethylenglycol(18)cetylstearylether (Ceteareth-18), Polyethylenglycol(19)cetylstearylether (Ceteareth-19), Polyethylenglycol(20)cetylstearylether (Ceteareth-20).

[0151] Es ist ferner von Vorteil, die Fettsäureethoxylate aus folgender Gruppe zu wählen:

Polyethylenglycol(20)stearat, Polyethylenglycol(21)stearat,
Polyethylenglycol(22)stearat, Polyethylenglycol(23)stearat,
Polyethylenglycol(24)stearat, Polyethylenglycol(25)stearat,
Polyethylenglycol(12)isostearat, Polyethylenglycol(13)isostearat,
Polyethylenglycol(14)isostearat, Polyethylenglycol(15)isostearat,
Polyethylenglycol(16)isostearat, Polyethylenglycol(17)isostearat,
Polyethylenglycol(18)isostearat, Polyethylenglycol(19)isostearat,
Polyethylenglycol(20)isostearat, Polyethylenglycol(21)isostearat,
Polyethylenglycol(22)isostearat, Polyethylenglycol(23)isostearat,
Polyethylenglycol(24)isostearat, Polyethylenglycol(25)isostearat,
Polyethylenglycol(12)oleat, Polyethylenglycol(13)oleat,
Polyethylenglycol(14)oleat, Polyethylenglycol(15)oleat,
Polyethylenglycol(16)oleat, Polyethylenglycol(17)oleat,
Polyethylenglycol(18)oleat, Polyethylenglycol(19)oleat,
Polyethylenglycol(20)oleat,

[0152] Als ethoxylierte Alkylethercarbonsäure bzw. deren Salz kann vorteilhaft das Natriumlaureth-11-carboxylat verwendet werden. Als Alkylethersulfat kann Natrium Laureth-1-sulfat vorteilhaft verwendet werden. Als ethoxyliertes Cholesterinderivat kann vorteilhaft Polyethylenglycol(30)Cholesterylether verwendet werden. Auch Polyethylenglycol(25)Sojasterol hat sich bewährt. Als ethoxylierte Triglyceride können vorteilhaft die Polyethylenglycol(60) Evening Primrose Glycerides verwendet werden (Evening Primrose = Nachtkerze).

[0153] Weiterhin ist von Vorteil, die Polyethylenglycolglycerinfettsäureester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(21)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(22)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(23)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(6)glycerylcaprat/cprinat, Polyethylenglycol(20)glyceryloleat, Polyethylenglycol(20)glycerylisostearat, Polyethylenglycol(18)glyceryloleat(cocoat) zu wählen.

[0154] Es ist ebenfalls günstig, die Sorbitanester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)sorbitanmonolaurat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoisostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonopalmitat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoleat zu wählen.

[0155] Als fakultative, dennoch erfindungsgemäß gegebenenfalls vorteilhafte W/O-Emulgatoren können eingesetzt werden:

[0156] Fettalkohole mit 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, Monoglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkylcarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atome, Diglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkylcarbonsäuren einer Kettenlänge

von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Monoglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Diglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Propylenglycolester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkan-

carbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen sowie Sorbitanester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkan-carbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen.

[0157] Insbesondere vorteilhafte W/O-Emulgatoren sind Glycerylmonostearat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonooleat, Diglycerylmonostearat, Diglycerylmonoisostearat, Propylenglycolmonostearat, Propylenglycolmonoisostearat, Propylenglycolmonocaprylat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonocaprylat, Sorbitanmonooleat, Saccharosedistearat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, Isobehenylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol, Polyethylenglycol(2)stearylether (Steareth-2), Glycerylmonolaurat, Glycerylmonocaprinat, Glycerylmonocaprylat.

[0158] Erfindungsgemäß bevorzugte Zubereitungen eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut gegen Alterungsprozesse sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneneinstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrigalkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

[0159] Die Zubereitung kann kosmetische Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfums, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

[0160] Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit.

[0161] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer der oder den Verbindungen der Formel I beispielsweise Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche und synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser enthält.

[0162] Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder öligalkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycerols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

[0163] Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

[0164] Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

[0165] Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

[0166] Die kosmetische Zubereitung kann auch zum Schutz der Haare gegen fotochemische Schäden verwendet werden, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern. In diesem Fall erfolgt geeignet eine Konfektionierung als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen, wobei die jeweilige Zubereitung vor oder nach dem Shamponieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben bzw. vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird. Es kann auch eine Zubereitung als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellenmittel, Färbe- oder Entfärbemittel der Haare gewählt werden. Die Zubereitung mit Lichtschutzeigenschaften kann außer der oder den Verbindungen der Formel I verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie Grenzflächen aktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien.

[0167] Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens eine Verbindung der Formel I mit Resten wie oben beschrieben mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder für nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird, und die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung einer Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften.

[0168] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können dabei mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem

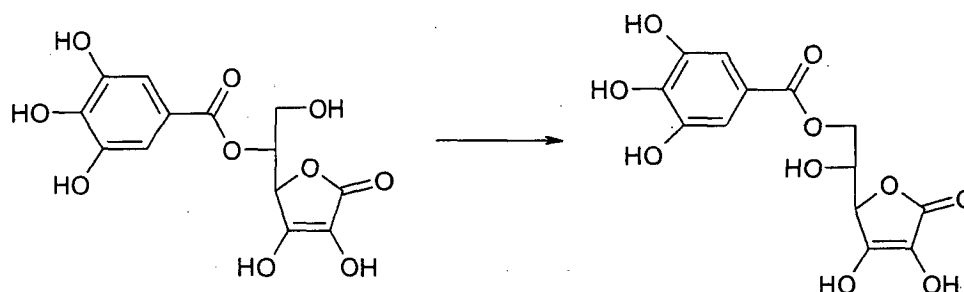
Fachmann wohl bekannt sind.

[0169] Das Vermischen kann ein Lösen, Emulgieren oder Dispergieren der Verbindung gemäß Formel I in dem Träger zur Folge haben.

[0170] In einem erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird die Verbindung nach Formel I hergestellt durch Veresterung von Ascorbinsäure, mit ggf. in geeigneter Weise geschützten Hydroxygruppen, mit mindestens einer Hydroxybenzoesäure oder einem aktivierten Derivat davon und ggf. einer Alkyl- oder Alkenyl-carbonsäure bzw. einem aktivierten Derivat davon.

[0171] Zahlreiche Methoden zur Veresterung von Ascorbinsäure sind dem Fachmann aus der Literatur bekannt. Die Verbindungen können z.B. durch die Umsetzung von Gallussäure mit Ascorbinsäure in konzentrierter Schwefelsäure, analog der Synthese von 6-Ascorbyl-palmitat, gewonnen werden. Entsprechende Umsetzungen sind beispielsweise in Gan, L., Seib, P. A. *J. Carbohydrate chemistry*, 1998, 17 (3), 397-404 beschrieben.

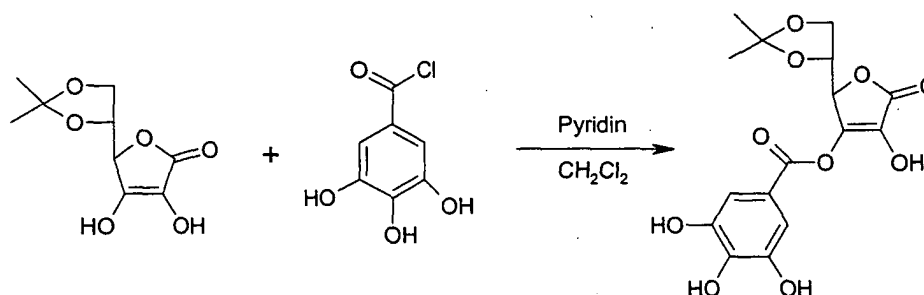
[0172] Unter den dort beschriebenen Reaktionsbedingungen wird die Bildung von Mischungen enthaltend L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat und L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat beobachtet. Nach längerer Standzeit reichert sich L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat ab. Auch in wässriger Lösung wird eine Umwandlung der beiden Verbindungen ineinander beobachtet, wobei das Gleichgewicht pH-abhängig ist, L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat jedoch immer die überwiegend vorliegende Form ist.

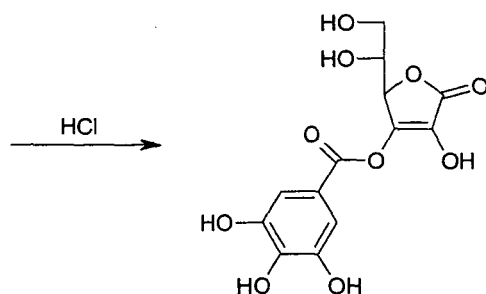


[0173] In 2- oder 3-Position veresterte Ascorbinsäurederivate können erhalten werden, wenn bei der Umsetzung die reaktiveren Hydroxygruppen in 5,6 und ggf. 3-position geschützt werden. Dies kann mit üblichen Schutzgruppen, wie beispielsweise durch Veretherung Isopropyliden-Resten oder Benzyl-resten erreicht werden. Im folgenden werden solche Umsetzungen beispielhaft für die Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat, L-Ascorbinsäure-2-O-Gallat und L-Ascorbinsäure-3-O-Palmitat-6-O-Gallat diskutiert:

Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat

[0174]

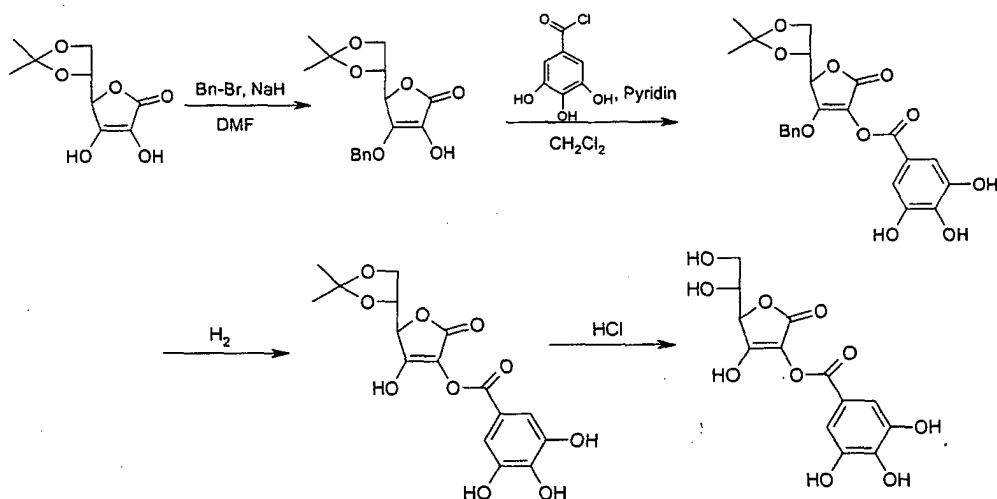




15 **[0175]** 5,6-O-Isopropyliden-L-ascorbinsäure wird mit Gallussäurechlorid in CH_2Cl_2 unter Verwendung von Pyridin als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-gallat-L-ascorbinsäure umgesetzt. Dessen saure Hydrolyse liefert L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat

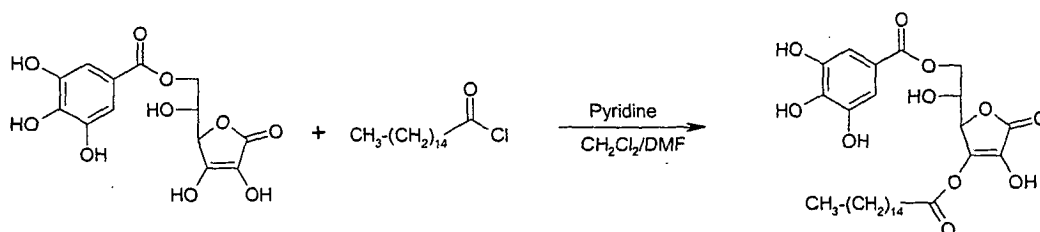
20 **[0176]**



45 **[0177]** 5,6-O-Isopropyliden-L-ascorbinsäure wird mit Benzylbromid und NaH als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-benzyl-L-ascorbinsäure umgesetzt, diese wiederum mit Gallussäurechlorid in CH_2Cl_2 unter Verwendung von Pyridin als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-benzyl-2-O-gallat-L-ascorbinsäure. Hydrierung und anschließende saure Hydrolyse liefert L-Ascorbinsäure-2-O-Gallat.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Palmitat-6-O-Gallat

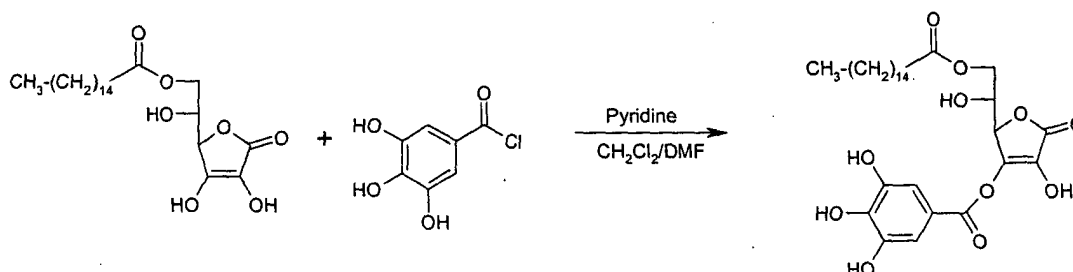
50 **[0178]**



[0179] L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat wird mit Palmitinsäurechlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid/Dichlormethan unter Verwendung von Pyridin als Base umgesetzt.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-6-O-Palmitat-3-O-Gallat

[0180]



[0181] L-Ascorbinsäure-6-O-palmitat wird mit Gallussäurechlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid/Dichlormethan unter Verwendung von Pyridin als Base umgesetzt.

[0182] Es wurde auch festgestellt, dass Verbindungen der Formel I stabilisierend auf die Zubereitung wirken können. Bei der Verwendung in entsprechenden Produkten bleiben diese daher auch länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei längerdauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, z.B. Vitamine, erhalten. Dies ist unter anderem besonders vorteilhaft bei Zusammensetzungen zum Schutz der Haut gegen die Einwirkung von UV-Strahlen, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch die UV-Strahlung ausgesetzt sind.

[0183] Die positiven Wirkungen von Verbindungen der Formel I ergeben deren besondere Eignung zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.

[0184] Ebenso positiv sind die Eigenschaften von Verbindungen mit der Formel I zu werten für eine Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als "functional food". Die weiteren zu Nahrungsmitteln ausgeführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für "functional food".

[0185] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren". (Die Nahrungsmittel können fest sein aber auch flüssig, also als Getränk vorliegen). Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend die Verwendung einer Verbindung nach Formel I als Nahrungsmittelzusatz für die human- oder Tierernährung sowie Zubereitungen, die Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind und entsprechende Träger enthalten.

[0186] Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensoße, Tomatenpüree usw. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Cerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel, wie Joghurt, Diät-Nahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter, genannt.

[0187] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser oder aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

[0188] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel

I angereichert werden können, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Speisen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Sirup, Lösungen oder Suspensionen.

[0189] Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereicherten erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

[0190] Durch ihre Wirkung als Antioxidationsmittel bzw. als Radikalfänger eignen sich Verbindungen der Formel I auch als Arzneimittelinhaltsstoff. Sie wirken dabei unterstützend oder substituierend zu natürlichen Mechanismen, welche Radikale im Körper abfangen. Die Verbindungen der Formel I können in ihrer Wirkung teilweise mit Radikalfängern wie Vitamin C verglichen werden. Verbindungen der Formel I können beispielsweise zur vorbeugenden Behandlung von Entzündungen und Allergien der Haut sowie in bestimmten Fällen zur Verhütung bestimmter Krebsarten verwendet werden. Insbesondere eignen sich Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen, Allergien und Irritationen, insbesondere der Haut. Ferner können Arzneimittel hergestellt werden in einer Wirkung als Venentonicum, als Mittel zur Erhöhung der Festigkeit von Blutkapillaren, als Hemmstoff für Cuperose, als Hemmstoff chemischer, physikalischer oder aktinischer Erytheme, als Mittel zur Behandlung empfindlicher Haut, als Dekongestionsmittel, als Entwässerungsmittel, als Mittel zum Schlankmachen, als Antifaltenmittel, als Stimulatoren der Synthese von Komponenten der extrazellulären Matrix, als stärkendes Mittel zur Verbesserung der Hautelastizität und als Antialterungsmittel. Weiter zeigen in diesem Zusammenhang bevorzugte Verbindungen der Formel I antiallergische und antiinflammatorische und antiirritative Wirkungen. Sie eignen sich daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen oder allergischen Reaktionen.

[0191] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert. die Erfindung ist im gesamten beanspruchten Bereich ausführbar und nicht auf die hier genannten Beispiele beschränkt.

Beispiele

Beispiel 1a Herstellung von L-ascorbyl 6-gallate I (= ASG I).

[0192] Konzentrierte Schwefelsäure (40ml) wird vorgelegt; dann zuerst Gallussäure (10g, 58,1mmol) und anschließend Ascorbinsäure (15g, 85,2mmol) so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Das Reaktionsgemisch wird 5h bei 45°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eis (mit Natriumchlorid gesättigt) gegeben und sofort mit Ethylacetat extrahiert, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und fast bis zur Trockene eingeeengt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. 9,8g (51% Ausbeute) von L-ascorbyl 6-gallate I und L-ascorbyl 5-gallate II (Verhältnis: 8:2) erhalten. Nach längerer Standzeit in Lösung wird das Gemisch an L-ascorbyl 6-gallate I angereichert. Beim Einengen der Filtrate wird 4g Öl von L-ascorbyl 6-gallate I (20% Ausbeute) erhalten, das bis zu 5% Gallussäure als Verunreinigung enthält.

[0193] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4.75 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J= 11.0, 7,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J= 11.0, 6.3 Hz, 1H), 4,08 (dd, J= 6.3, 6,9Hz, 1H).

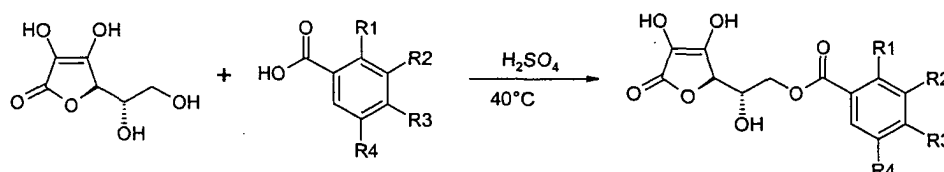
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 39.5, 64.6, 65.6, 75.1, 108.6, 118.1, 119.1, 120.3, 137.9, 138.5, 145.3, 145.4, 152.2, 165.5, 167.4, 170.4.

EI MS (m/z) 267 (M⁺), 239, 211

- Analog wird bei Einsatz von 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure L-ascorbyl 6-(3,4,5-Trimethoxy-)benzoat I (= Trimethoxy-ASG I) erhalten.
- Analog wird bei Einsatz von 3,4-Dimethoxy-benzoesäure L-ascorbyl 6-(3,4-Dimethoxy-)benzoat I (= Dimethoxy-ASG I) erhalten.

Beispiel 1b: Optimierte Herstellung von L-ascorbyl 6-gallate I (= ASG I).

[0194]



[0195] H₂SO₄ (37 ml, 0,69 mol) wird in einen 100 ml-Dreihalsrundkolben gegeben, der mit einem mechanischen

Rührwerk und einem Thermometer ausgerüstet ist. Vitamin C (15 g, 0,085 mol) und Gallussäure (10 g, 0,058 mol) werden portionsweise unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 7 Stunden bei 40 °C erwärmt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in eine Mischung aus gestoßenem Eis (100g), NaCl (20g) und Methylethylketon (300 ml) gegossen und kräftig umgerührt. Die wässrige Phase wird mit Methylethylketon (2x 150 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaCl (1x 100 ml) gewaschen. Aktivkohle wird zu der organischen Phase gegeben, und die Mischung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur umgerührt. Anschließend wird die Aktivkohle durch Filtration entfernt, und das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird vorsichtig aus dem Methylethylketon wieder auskristallisiert, um 15,35 g **ASG1** zu erhalten (Ausbeute 80,3 %, Reinheit 92 bis 98 %). Durch weiteres Auskristallisieren dieses Produkts aus Methylethylketon erhält man **ASG1** mit einer Reinheit von 98 %.

Nach demselben Verfahren werden die Substanzen L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat (**2**), L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat (**3**), L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat (**4**), L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat (**5**), L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat (**6**), L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat (**7**), L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat (**8**) und L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat (**9**) unter Verwendung der entsprechenden aromatischen Säurekomponenten synthetisiert.

Beispiel 2: Antioxidante Eigenschaften

[0196] Die antioxidante Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Vergleich zu der Aktivität von üblichen Antioxidantien bestimmt. Unter antioxidanter Aktivität wird dabei die Fähigkeit verstanden als Wasserstoffoder Elektronen-Donor zu fungieren und so freie Radikale abfangen zu können.

DPPH-Assay

[0197] Es wird eine Stammlösung von 2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrozyl (DPPH) in Ethanol hergestellt (0,025 g/L DPPH-Radikale). Aliquots dieser Lösung werden mit verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindung versetzt. Es wird bei 515 nm, 25°C und 1 cm jeweils die Extinktion gemessen.

Als EC₅₀ wird der Wert ermittelt, bei dem noch 50% der ursprünglichen DPPH-radikal-Konzentration vorliegt. Je kleiner dieser Wert ist, desto höher ist die entsprechende antioxidante Aktivität.

Die Reaktionszeit, die benötigt wird, um diesen Wert zu erreichen wird in dem Wert T_{EC50} angegeben (in Minuten).

Die Antiradikalische Effizienz (AE) ergibt sich daraus nach folgender Beziehung:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} T_{EC50}}$$

[0198] Ein größerer AE-Wert gibt dabei eine höhere Aktivität gegen Radikale an.

[0199] Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des DPPH-Assay:

Verbindung	EC ₅₀	T _{EC50}	AE (x10 ⁻³)
ASG I aus Beispiel 1	0,08	180	69,4
3,5,7,3',4'-Pentahydroxyflavon /Quercetin	0,10	120	83
Tocopherol	0,26	< 60	64,1
Vitamin C	0,27	< 60	61,72

[0200] Die antioxidative Wirkung der Substanzen **1 bis 7** aus Beispiel 1b gegen das DPPH-Radikal wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst. (DPPH-Radikalfang gibt die erforderliche Menge an Antioxidans (in mg) zur Hemmung von 1 mmol DPPH an):

Substanz aus Beispiel 1b	Antioxidative Wirkung (DPPH-Test)	
	EC ₅₀	DPPH-Radikalfang
1 (ASG1)	0,08	54
2	0,24	185
3	0,09	56

(fortgesetzt)

Substanz aus Beispiel 1b	Antioxidative Wirkung (DPPH-Test)	
	EC ₅₀	DPPH-Radikalfang
4	0,31	185
5	0,26	161
6	0,33	193
7	-	>1.000
Vitamin C	0,29	102
Ascorbylpalmitat	0,25	211
MAP	-	>1.000

[0201] **ASG1** zeigt eine deutlich höhere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder dessen Derivate. Nur 54 mg **ASG1** reichen aus, um 1 mmol des DPPH-Radikals abzulöschen. Die Substanz **3** zeigt ebenfalls eine hohe antioxidative Wirkung. Die Analoge **2**, **4** und **5** zeigen fast dieselbe reduzierende Wirkung wie Vitamin C.

TEAC Assay

[0202] Durch die Reaktion von ABTS [2,2'-azinobis-(3-ethyl-benzothiazolin-6-sulfonsäure)] mit Kaliumperoxodisulfat in wässriger Lösung wird ein stabiles Radikalkation erzeugt. Dieses Radikalkation besitzt Absorptionsmaxima bei 645 nm, 734 nm und 815 nm. Die Zugabe eines Antioxidans zum ABTS- Radikalkation führt zu einer Reduktion zu ABTS. Die Größe dieses Umsatzes hängt von der Aktivität und der Konzentration des Antioxidans sowie der Dauer der Reaktion ab. Die Reduktion zeigt sich in der Extinktionsabnahme, der Prozentsatz des reduzierten ABTS wird bestimmt als eine Funktion von Konzentration und Zeit und relativ zur Reaktivität von Trolox berechnet (TEAC). Der TEAC-Wert gibt die Konzentration von Trolox an, die den gleichen Prozentsatz an Absorptionshemmung des Radikalkations bei 734 nm verursacht wie 1 mmol/l der zu untersuchenden Substanz. Dieses Verfahren lässt sich zur Bestimmung von wasserlöslichen und in organischen Lösungsmitteln löslichen Antioxidantien verwenden. (nach: Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice, E. C. (1999) Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, **26**, 1231-1237.)

[0203] Verwendet werden die Extinktionswerte, die nach sechs Minuten gemessen werden. Der Prozentsatz des reduzierten ABTS wird gegen die Konzentration des Wirkstoffes (ASG I aus Beispiel 1 bzw. Trolox) aufgetragen und die Steigung der Geraden bestimmt. Zur Bestimmung des TEAC Wertes von ASG I wird die Steigung der Geraden von Trolox durch die Steigung der Geraden von ASG I dividiert.

[0204] Im TEAC assay zeigt ASG I (aus Beispiel 1) die 365-fache Aktivität des Standards Trolox.

Lipid Assay

[0205] Der Radikalstarter ABAP [2,2'-azobis (2-amidinopropan)] dihydrochlorid sorgt für eine konstante Bildungsrate von Peroxylradikalen. ABAP, das an sich wasserlöslich ist, wird in SDS-Micellen dispergiert. Linolsäure (cis, cis - 9,12 Octadecadiensäure) wird ebenfalls in SDS-Micellen dispergiert. Die Radikale verursachen die Oxidation von Linolsäure zum Isomer mit konjugierten Doppelbindungen. Die Bildung der konjugierten Doppelbindung kann durch Zunahme der Extinktion bei 236 nm bestimmt werden. Die Fähigkeit des Antioxidans zur Hemmung der Bildungsrate wird relativ zum Standard Tocopherol bestimmt (nach: Pryor, W.A., Cornicelli, J.A., Devall, L.J., Tait, B., Trivedi, B.K.L.J., Witiak, D. T., & Wu, M. (1993) A rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. *J Org Chem*, **58**, 3521-3532.)

[0206] Die Mittelwerte der Extinktionsänderungen/min von Referenz, Aktivsubstanz (ASG I aus Beispiel 1) und Tocopherol werden bestimmt, die prozentuale Hemmung errechnet und der Wert auf Tocopherol normiert.

	AE/20 min	% Hemmung	Nominiert auf Tocopherol
Referenz	0,4567		
ASG1	0,1594	65,1	0,69
Tocopherol	0,0242	94,7	1,00

[0207] Der Wert für die relative antioxidative Effizienz (RAE) von ASG I beträgt 0.69; d.h. 69 % der Aktivität von

Tocopherol.

Superoxide Radikalanion Scavenging Effizienz von ASG1 (Hypoxanthin-Xanthin Oxidase Test)

[0208] Durch die Reaktion von frischer Xanthin Oxidase mit Hypoxanthin in Gegenwart von EDTA in wässriger Lösung werden Superoxid-Radikalanionen erzeugt.

[0209] Die Radikalanionen werden spektrophotometrisch über die Reduktion von nitroblue tetrazolium (NBT) zu nitroblue diformazan bestimmt. Die Reduktion zeigt sich in der Abnahme der Absorptionsbande bei 560 nm.

[0210] (A.J. Gomez, C.N. Lunardi, S. Gonzalez and A.C. Tedesco (2001) The antioxidant action of Polypodium leucotomos extract and kojic acid: reaction with reactive oxygen species, Braz. J. Med. Biol. Res. 34(11), 1487-1494)

[0211] Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des Hypoxanthin-Xanthin Oxidase-Tests. Als IC_{50} wird der Wert ermittelt, bei dem noch 50 % der ursprünglichen Superoxid-Radikalanion-Konzentration vorliegt. Je kleiner dieser Wert ist, desto höher ist die entsprechende antioxidante Aktivität.

Verbindung	IC_{50} (μ g/ml)
ASG1	9.3
Vitamin C	25.5
Trolox	388

[0212] ASG1 zeigt bei diesem Test eine deutlich höhere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder Trolox.

Rancimat Assay

[0213] Die Rancimat-Methode zur Bestimmung der Oxidationsstabilität von Fetten und Ölen ist aus der Literatur bekannt. (Läubli M.W. Bruttel P.A.: "Bestimmung der Oxidationsstabilität von Fetten und Ölen - Vergleich zwischen der Active Oxygen Methode (AOCS Cd 12-57) und der Rancimat-Methode", Fat. Sci. Technol. 90; 56-58 (1988); bzw. Fa. Metrohm "Application Bulletin", Metrohm, Nr. 232/1 d, "Bestimmung der Antioxidansaktivität nach der Rancimatmethode"; Handbuch: "Rancimat 679", Metrohm, Gerät zur Bestimmung der Oxidations- und Thermostabilität, Gebrauchsanweisung 8.679.1001, Metrohm AG, CH-9100 Herisau (Schweiz)).

[0214] In der Tabelle ist der jeweilige Schutzfaktor angegeben, den die genannten Substanzen bei einer Konzentration von 0,1 Gew.-% in 4 g Sojaöl ergeben bei 120° und 15 l Luft/h im Rancimat-Test zeigten.

Substanz	Schutzfaktor
ASG I pur; löst sich nicht	1,22
ASG I in Ethanol gelöst	3,07
Ascorbylpalmitat	2,01
Vitamin E	0,94
Sojaöl	1,00
Ethanol	0,97

[0215] In Ethanol vorgelöstes ASG I zeigt in diesem Test einen hervorragenden Schutzfaktor. Das reine ASG I löst sich nur teilweise in dem Sojaöl und liefert daher den niedrigeren Schutzfaktor.

Vergleichsversuch zur antioxidanten Aktivität

[0216] Die Wirksamkeit von **ASG1** wird mit der seiner Ausgangssubstanzen Vitamin C und Gallussäure verglichen. Die Tabelle zeigt die antioxidative Wirkung von **ASG1** im Vergleich zu Vitamin C und Gallussäure gemessen nach den jeweiligen oben beschriebenen Testmethoden.

Test	ASG1	Vitamin C	Gallussäure	Vitamin C + Gallussäure
DPPH	0,08	0,27	0,10	0,12

(fortgesetzt)

Test	ASG1	Vitamin C	Gallussäure	Vitamin C + Gallussäure
TEAC	3,65	1	2,76	---
Lipidtest	0,69	0,09	0,37	---

[0217] Es zeigt sich, dass ASG1 den beiden isolierten Teilkomponenten bzw. deren physikalischer Mischung weit überlegen ist.

Zeitabhängigkeit der Antioxidativen Wirkung

[0218] Die Untersuchung erfolgt mit einer 1 Mol-%igen Lösung von **ASG1** in EtOH:H₂O im Volumenverhältnis von 1:1 bei 40 °C; es wird mit den Referenzsubstanzen Vitamin C und 6-Ascorbylpalmitat unter den gleichen Bedingungen verglichen. Die reduzierende Wirkung jeder Substanz (DPPH-Test) über den Zeitverlauf wird untersucht und ausgedrückt als Menge der erforderlichen Substanz in mg zur Hemmung von 1 mmol des DPPH-Radikals (Fig. 1).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass **ASG1** nicht nur ein wirksames Antioxidans ist, sondern auch eine lang anhaltende und stabile antioxidative Wirkung besitzt. Nach 90 Tagen Lagerung bei 40 °C bleibt die antioxidative Wirkung von **ASG1** erhalten. Vitamin C und Ascorbylpalmitat verlieren ihre antioxidative Wirkung über diesen Zeitraum. Bei beiden Substanzen wird ein erheblicher Aktivitätsverlust beobachtet.

[0219] Beachtlich ist dabei, dass **ASG1** als reine Substanz zwar stabil ist, in wässriger Lösung allerdings der Hydrolyse unterliegt. Unter Lagerbedingungen (90 Tage bei 40 °C, 1 Molprozent-Lösung in EtOH:H₂O) bleiben nach 30 Tagen nur 50 % der Anfangskonzentration von **ASG1** erhalten. Dennoch zeigen die Hydrolyseprodukte von **ASG1** eine konstante antioxidative Wirkung, im Gegensatz zu den anderen Vitamin C - Derivaten.

NO-Prooxidative Wirkung

[0220] Ein Nachteil einiger Antioxidantien ist der, dass sie insbesondere bei Anwesenheit von Übergangsmetallen wie Eisen und Kupfer prooxidative Wirkungen auf andere Moleküle haben. Ein typisches Beispiel für ein Antioxidans mit prooxidativer Wirkung ist Vitamin C. *In vitro* bildet die Kombination von Ascorbat, Wasserstoffperoxid und Übergangsmetallionen eine hochgradig prooxidative Mischung, die Hydroxylradikale erzeugt, die beinahe jede Art von Molekül oxidieren können.

Es wird daher untersucht, ob **ASG1** eine durch Metallübergänge hervorgerufene prooxidative Wirkung besitzt. Eine einfache UVspektralphotometrische Methode (Graf, E.; Mahoney, J.R.; Byrant, R.G.; Eaton, J.W. *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 3620) wird benutzt, um die Wirksamkeit von **ASG1** als Chelatbildner für Fe³⁺ und Cu²⁺ zu bestimmen. Das Ergebnis ist grafisch in Fig. 2 dargestellt.

Die benutzte Methode beruht auf dem Prinzip, dass die durch Metallionen katalysierte Bildung von Hydroxylradikalen die Verfügbarkeit von mindestens einer Eisenkoordinationsstelle erfordert, die entweder frei oder durch einen leicht dissoziablen Liganden wie Wasser besetzt ist. Diese Koordination mit Wasser kann vollständig durch stärkere Liganden wie Azidanion (N₃⁻) ersetzt werden. ASG1-Fe³⁺ zeigte charakteristische Extinktionen bei 215 nm und 268 nm. Es ist keine durch N₃⁻ induzierte Verschiebung in der Extinktion des Komplexes zu erkennen, die auf die starken komplexbildenden Eigenschaften von ASG1 hindeutet. In diesem Komplex ist keine Eisenkoordinationsstelle verfügbar. Daher ist der Schluss möglich, dass **ASG1** *in vitro* keine prooxidative Wirkung besitzt.

Beispiel 3: Einfluss auf die Tyrosinase-Aktivität

[0221] Tyrosinase ist das Schlüsselenzym bei der Melanin-Synthese. Daher eignen sich Substanzen, welche die Tyrosinase-Aktivität hemmen als hautaufhellende Wirkstoffe.

Test mit Substrat L-Tyrosin

[0222] Die Wirkung wird auch mit L-Tyrosin als Substrat untersucht und mit der von Referenzsubstanzen verglichen. Die Substanzen und Tyrosinase (10 Einheiten) werden 10 Minuten auf Eis vorinkubiert; danach wird Tyrosin zugegeben (Endkonzentration 4 mM), und die Platten werden 1 Stunde lang bei 37 °C inkubiert. Die optische Dichte an jedem Prüfpunkt wird bei 450 nm gegen die entsprechende Kontrolle ohne Enzym gemessen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Substanz	IC ₅₀ (mM)
ASG1	0,109
Vitamin C	0,998 ^b
MAP	33,09
Kojisäure	0,083

[0223] Es zeigt sich, dass **ASG1** eine Hemmwirkung aufweist, die mit der der als Referenzsubstanz verwendeten Kojisäure vergleichbar ist. Die IC₅₀ (Konzentration, die die Tyrosinaseaktivität um 50 % reduziert) beträgt 0,109 mM. ASG1 ist auch Vitamin C deutlich überlegen, das ein bekannter Tyrosinasehemmer ist.

Beispiel 4: Antioxidantien Mischungen

Beispiel 4a

[0224]

Propylenglycol	etwa 55 %
ASG I (aus Beispiel 1)	19.5 - 22.0%
Ascorbylpalmitat	9.5 - 11.0 %
Fettsäure-Monoglyceride	etwa 10 %
Zitronensäure	etwa 5 %

Beispiel 4b

[0225]

Propylenglycol	etwa 55 %
Butylhydroxytoluol	19.5 - 22.0 %
ASG I (aus Beispiel 1)	9.5 - 11.0%
Fettsäure-Monoglyceride	etwa 10 %
Zitronensäure	etwa 5 %

Beispiel 4c

[0226]

PEG 400	etwa 69 %
α-, β-, γ-, δ-Tocopherol	21 - 27 %
ASG I (aus Beispiel 1)	4 - 6 %
Ascorbinsäure	0.8 - 1.2 %
Zitronensäure	etwa 1 %

Beispiel 4d

[0227]

Ethanol	etwa 45 %
Tocopherol	23 - 29 %

EP 1 527 777 A1

(fortgesetzt)

ASG I (aus Beispiel 1)	4 - 6 %
Caprylsäure / Capronsäure Triglyceride	etwa 20 %
Ascorbinsäure	0.8 - 1.2 %
Zitronensäure	etwa 1 %

Beispiel 4e

[0228]

DL- α -Tocopherol	24 - 27 %
ASG I (aus Beispiel 1)	18 - 22%
Lecithin	Etwa 25 %
Glycerinmonostearat	Etwa 20 %
Glycerinmonooleat	Etwa 7,5 %
Zitronensäure	Etwa 2.5 %

Beispiel 4f

[0229]

DL- α -Tocopherol	24 - 27 %
ASG I (aus Beispiel 1)	9-11%
Lecithin	Etwa 25 %
Ascorbylpalmitat	9 - 11 %
Glycerinmonostearat	Etwa 20 %
Glycerinmonooleat	Etwa 7,5 %
Zitronensäure	Etwa 2.5 %

Beispiel 5: Zubereitungen

[0230] Im folgenden werden beispielhaft Rezepturen für kosmetische Zubereitungen angegeben, die Verbindungen nach Beispielen 1 - 3 enthalten. Im übrigen sind die INCI-Bezeichnungen der handelsüblichen Verbindungen angegeben.

UV-Pearl, OMC steht für die Zubereitung mit der INCI-Bezeichnung:

[0231] Water (for EU: Aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; diese Zubereitung ist im handel unter der Bezeichnung Eusolex®UV Pearl™OMC von der Merck KGaA, Darmstadt erhältlich.

Die anderen in den Tabellen angegebenen UV-Pearl sind jeweils analog zusammengesetzt, wobei OMC gegen die angegebenen UV-Filter ausgetauscht wurde.

Tabelle 1 W/O-Emulsionen (Zahlen in Gew.-%)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Titanium dioxide		2	5							3
ASG I	5	3	2	1	2				1	1
Trimethoxy-ASG I						1	2	1		
Zinc oxide								5	2	
UV-Pearl , OMC	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinum Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Titanium dioxide	3		2		3		2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
ASG I	5	3	2	5	1	3	7	2
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3				
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	2	2	2	2
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2				
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7				
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7				
Hexyl Laurate	4	4	4	4				
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6				
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5				
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5				
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Dicocoyl Pentyerythrityl Citrate (and) Sorbitan Sesquioleate (and) Cera Alba (and) Aluminium Stearate					6	6	6	6
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil					1	1	1	1
Zinc Stearate					2	2	2	2
Oleyl Erucate					6	6	6	6
Decyl Oleate					6	6	6	6
Dimethicone					5	5	5	5
Tromethamine					1	1	1	1
Glycerin					5	5	5	5
Allantoin					0,2	0,2	0,2	0,2
water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1-19	1-20	1-21	1-22	1-23	1-24	1-25	1-26	1-27	1-28	1-29
Titanium dioxide		2	5							3	3
Benzylidene malonate polysiloxane				1					1	1	
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol						1	2	1			1
Zinc oxide								5	2		
Dimethoxy-ASG I	5	5	5	5	7	5	5	5	5	5	8
UV-Pearl , OCR		10									5
UV-Pearl, EthylhexylDimethylPABA			10								
UV-Pearl, Homosalate				10							
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate					10						
UV-Pearl , OMC, BP-3						10					
UV-Pearl , OCR, BP-3							10				
UV-Pearl, Ethylhexyl Dimethyl PABA, BP-3								10			
UV-Pearl, Homosalate, BP-3									10		
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BP- 3										10	
BMDBM											2
UV-Pearl OMC, 4- Methylbenzylidene Camphor	25										
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinum Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water	ad 100										

Tabelle 2: O/W-Emulsionen, Zahlen in Gew.-%

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Titanium dioxide		2	5							3
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol						1	2	1		
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2				1	1
4'-Methoxy-6-hydroxyflavon	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ASG I	1	5	4		6		7		2	1
4-Methylbenzyliden Camphor	2		3		4		3		2	
BMDBM	1	3		3	3		3	3	3	
Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate (and) Ceteth- 20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Oleyl Oleate	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Glyceryl Stearate SE										
Stearic Acid										
Persea Gratissima										
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Glycerin										
Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Titanium dioxide	3		2				2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
4'-Methoxy-7- β -glucosidflavon				1	2			
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5		5
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5
6,3',4'-Trihydroxyflavon	1	5	4		6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl , OMC	15	15	15	30	30	30	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor				3				
BMDBM				1				
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid					4			
Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate	3	3	3	3				
Microwax	1	1	1	1				
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5				
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	14	14	14	14
Oleyl Oleate	6	6	6	6				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Glyceryl Stearate SE					6	6	6	6
Stearic Acid					2	2	2	2
Persea Gratissima					8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine					1,8			
Glycerin					3	3	3	3
Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	2-19	2-20	2-21	2-22	2-23	2-24	2-25	2-26	2-27	2-28
Titanium dioxide							3	3		2
Benzylidene malonate	1	2				1	1		1	0,5
polysiloxane										
Dimethoxy-ASG I				1	2				1	1
ASG I	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
Methylene Bis-Benztriazolyl			1	2	1			1	1	0,5
Tetramethylbutylphenol										
Zinc oxide					5	2				2
UV-Pearl , OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Caprylic/Capric Triglyceride	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Oleyl Oleate										
Propylene Glycol										
Glyceryl Stearate SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Stearic Acid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glyceryl Stearate, Ceteareth-20, Ceteareth-10, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate										
Ceteareth-30										
Dicaprylyl Ether										
Hexyldecanol, Hexyldexyllaurate										
Cocoglycerides										
Tromethamine										
Glycerin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Water	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 3: Gele, Zahlen in Gew.-%

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
a = aqueous gel										
Titanium dioxide		2	5							3
ASG I				1	2				1	1
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5		5	2	
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
Benzylidene malonate polysiloxane			1	1	2				1	1
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol		1				1	2	1		
Zinc oxide				2				5	2	
UV-Pearl Ethylhexyl Methoxycinnamat	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor					2					
Butylmethoxydibenzoylmethane		1								
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid			4							
Prunus Dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Octyldodecanol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Decyl Oleate	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16	3-17	3-18
a = aqueous gel				a	a	a	a	a
Titanium dioxide	3		2					
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5	1	2			
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5			1	2	1
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2			
4'-Methoxy-6-hydroxyflavon	1	3		2		5		5
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5
6,3',4'-Trihydroxyflavon	1	5	4		6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl , Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	15	15	15	15	15	15	15	15
Prunus Dulcis	5	5	5					
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5					
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3					
Octyldodecanol	2	2	2					
Decyl Oleate	2	2	2					
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05					
Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5	5
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3					
Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05					
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-19	3-20	3-21	3-22	3-23	3-24	3-25	3-26	3-27	3-28
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2				1	1
ASG I	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
UV-Pearl, OMC	30	30	15	15	15	11	12	15	15	15
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		4	4							
Sorbitol	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Carbomer	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene										
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine	2,4	4,2	4,2	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Water	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-29	3-30	3-31	3-32	3-33	3-34	3-35	3-36
4'-Methoxy-7- β -glucosidflavon				1	2			
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5		5
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5
Trimethoxy-ASG I	1	5	4		6		7	
UV-Pearl , OMC	15	10		10	10	10	15	10
UV-Pearl , OCR			10					
UV-Pearl , OMC, Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol		7		6				
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BMDBM			10					
Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate		3				3		3
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		2			2	3		3
Prunus Dulcis	5	5	5					
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5					
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3					
Octyldodecanol	2	2	2					
Decyl Oleate	2	2	2					
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05					
Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5	5
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3					
Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05					
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Water	Ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Verzeichnis der Figuren

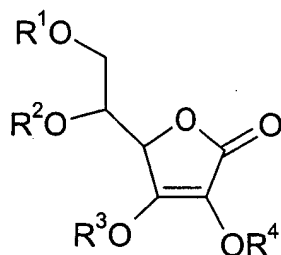
[0232]

Fig. 1: Vergleich der antioxidativen Wirkung von **ASG1**, Vitamin C und Ascorbylpalmitat nach Lagerung von 0, 30, 60 und 90 Tagen (DPPH-Assay).

Fig. 2: UV-Spektren für den ASG1-Fe³⁺-Komplex vor (-) und nach Zugabe von NaN₃ (----)

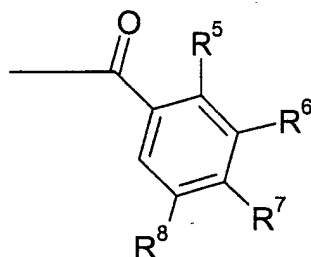
Patentansprüche

1. Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,



wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
- C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
- Resten gemäß Formel II,



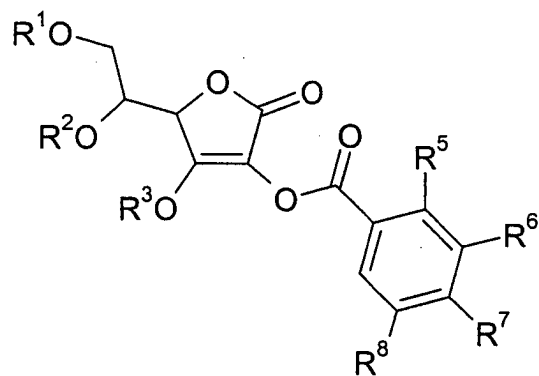
- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Rest gemäß Formel II.

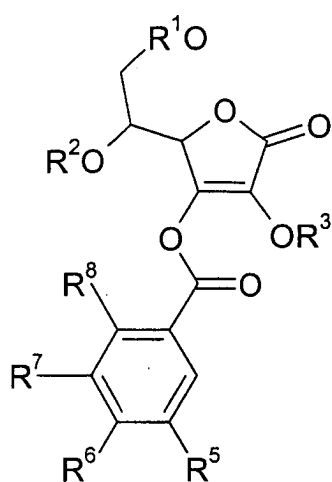
2. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, **dadurch gekennzeichnet, dass** mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Gallussäurerest und vorzugsweise ein anderer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen C₁₂₋₂₄-Fettsäurerest.
3. Zubereitung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** es sich bei der zumindest einen Verbindung der Formel I um eine Verbindung ausgewählt aus L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat und L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat handelt.
4. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend zumindest eine Verbindung der

Formel I, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zubereitungen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I in einer Menge von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthält.

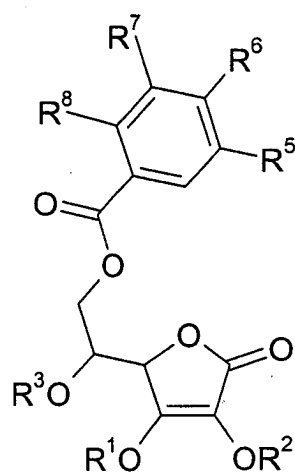
- 5 5. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, insbesondere zur Verzögerung oder Verringerung der Hautalterung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie vorzugsweise ein oder mehrere weitere Antioxidantien und/oder Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Panto-
- 10 6. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zubereitung neben der mindestens einen Verbindung nach Formel I einen oder mehrere UV-Filter enthält, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe, die 3-(4'-Methylbenzyliden)-dlkämpfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-di-
- 15 7. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zubereitung ein Arzneimittel, insbesondere ein Arzneimittel geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusionen Schäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.
- 20 8. Antioxidans, **dadurch gekennzeichnet, dass** es mindestens eine Verbindung der Formel I mit Resten gemäß Anspruch 1 enthält.
- 25 9. Antioxidans nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** es ein oder mehrere weitere Antioxidantien und/oder Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Panto-
- 30 10. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Verbindung der Formel I mit Resten gemäß Anspruch 1 mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder pharmakologisch geeignetem Träger vermischt wird.
- 35 11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung nach Formel I hergestellt wird durch Veresterung von Ascorbinsäure, mit ggf. in geeigneter Weise geschützten Hydroxygruppen, mit mindestens einer Hydroxybenzoesäure oder einem aktivierten Derivat davon und ggf. einer Alkyl- oder Alkenyl-carbonsäure bzw. einem aktivierten Derivat davon.
- 40 12. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, zur Herstellung eines Arzneimittels geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusionen Schäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.
- 45 13. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als schnell wirkendes Antioxidationsmittel.
- 50 14. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als hautaufhellenden Wirkstoff.
- 55 15. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Hemmer bzw. Inhibitor für Tyrosinase Aktivität bzw. als Hemmer bzw. Inhibitor für die Melanin Synthese.
16. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Wirkstoff zur Stabilisierung von Formulierungen gegen oxidativen Abbau.
17. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Chelatkomplexbildner.
18. Verbindungen nach Formel Ia-c



Ia



Ib



Ic

wobei R^1 bis R^3 jeweils unabhängig voneinander stehen für

- H
- C_{6-28} -Alkylcarbonsäureresten
- C_{6-28} -Alkenylcarbonsäureresten
- Mono-, Di-, Tri-, oder Tetrahydroxybenzoesäureresten,

und R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy, mit der Maßgabe, dass in Formel Ic mindestens einer der Reste R¹ bis R³ steht für einen C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäurerest oder einen C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäurerest.

- 5 **19.** Verbindungen nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** es sich um L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-3-O-Gallat, L-Ascorbyl-2-O-Gallat, L-Ascorbyl-6-O-Gallat-3-O-Palmitat oder L-Ascorbyl-3-Ö-Gallat-6-O-Palmitat handelt.

Fig. 1

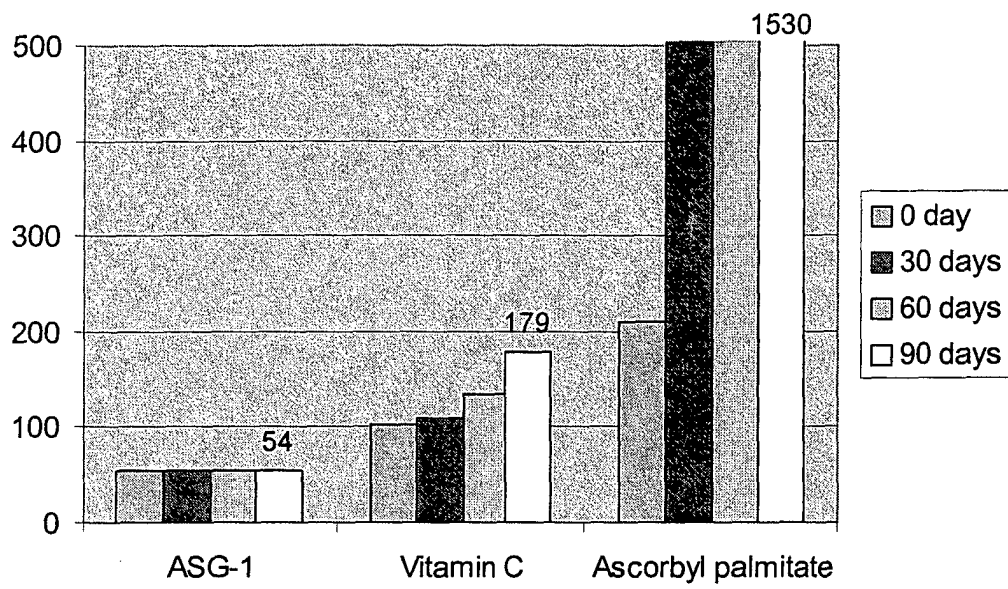
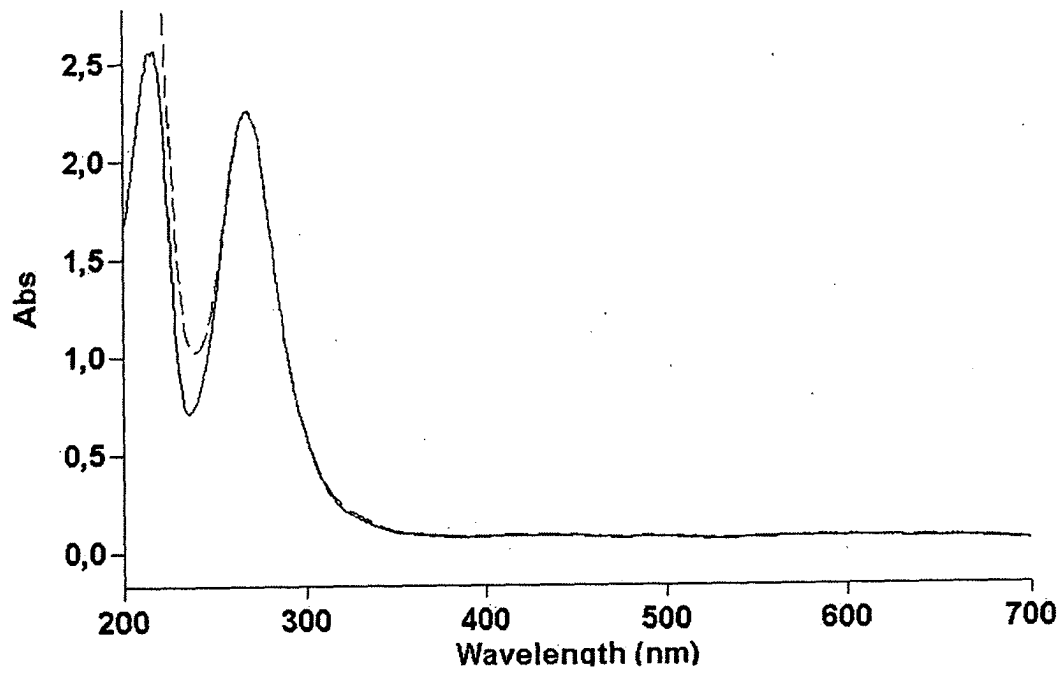


Fig. 2





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 04 02 1292

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	NOMURA H., SUGIMOTO K.: "Synthesis of L-Ascorbic Acid Derivatives stabilized against Oxidation" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 14, Nr. 9, 1966, Seiten 1039-1044, XP009042908 * Verbindungen III, IV, V, VI, IX * -----	18	A61K31/375 A61P17/16 A61P3/02 A61K7/48
X	IMAI, YOSHIO: "The antiscorbutic activity of some O-benzoyl derivatives of L-ascorbic acid in guinea pigs" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 14(9), 1045-8 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1966, XP009043129 * Seite 1047, Absatz 1 - Seite 1048, Absatz 2; Tabelle II * -----	1,4,7,8, 10,11,18	
X	IMAI, YOSHIO ET AL: "Antiscorbutic activity of O-benzoyl derivatives of L-ascorbic acid in guinea pigs" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 17(2), 330-1 CODEN: JJPAAZ; ISSN: 0021-5198, 1967, XP009043128 * Tabelle I * -----	1,4,7,8, 10,11,18	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7) A61K
X,D	GAN, LIXIAN ET AL: "Preparation and antioxidant activities of phenolic esters and ethers of L-ascorbic acid" JOURNAL OF CARBOHYDRATE CHEMISTRY , 17(3), 397-404 CODEN: JCACDM; ISSN: 0732-8303, 1998, XP009013604 * Seite 399, Zeile 1 - Seite 400, Zeile 2; Abbildung 1 * * Seite 397, Zeile 1 - Seite 398, Zeile 2 * ----- -/--	1,3,4,7, 8,10,11, 19	
3 Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 31. Januar 2005	Prüfer Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 [P04C03]



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 04 02 1292

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	TANAKA H ET AL: "PHARMACEUTICAL STUDIES ON ASCORBIC ACID DERIVATIVES. I. SYNTHESSES OF ESTERS OF ASCORBIC ACID AND THEIR PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES" PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. JOURNAL - YAKUGAKU ZASSHI, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 86, Nr. 5, 1966, Seiten 376-383, XP002236531 ISSN: 0031-6903 * Tabelle I; Verbindung XVI *	18	
X	US 2 150 140 A (WARNAT KURT) 7. März 1939 (1939-03-07) * Spalte 1, Zeilen 17-21; Ansprüche 1-3 *	1,4,7,8, 10,11	
A	JP 10 148970 A (MINOLTA CO LTD) 2. Juni 1998 (1998-06-02) * Verbindungen 11,27 *	1,18	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1998, Nr. 11, 30. September 1998 (1998-09-30) & JP 10 148970 A (MINOLTA CO LTD), 2. Juni 1998 (1998-06-02) * Zusammenfassung *	1,18	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
X	JP 60 004127 A (DAIKIN KOGYO KK) 10. Januar 1985 (1985-01-10) * Seite 164, Spalte 1; Tabelle 2 *	1,4,7,8, 10,11,18	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 009, Nr. 112 (C-281), 16. Mai 1985 (1985-05-16) & JP 60 004127 A (DAIKIN KOGYO KK), 10. Januar 1985 (1985-01-10) * Zusammenfassung *	1,4,7,8, 10,11,18	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 31. Januar 2005	Prüfer Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

3
EPO FORM 1503 03/82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 04 02 1292

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	WO 01/47564 A2 (NYCOMED AMERSHAM PLC; PITHER, RICHARD; CHAMPION, SUSAN) 5. Juli 2001 (2001-07-05) * Tabelle 1; Verbindung 11 *	19	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 013, Nr. 105 (C-575), 13. März 1989 (1989-03-13) & JP 63 279771 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD; others: 01), 16. November 1988 (1988-11-16) * Zusammenfassung *		
A	BERGER S., OTTEN M.G., STEINBACH K.: "Oxidation of Palmitoyl- and Benzylascorbate. - A 13C-NMR Study" LIEBIGS ANN. CHEM., 1992, Seiten 1045-1048, XP009043018 D-WEINHEIM * Verbindung 1B *	1,8,10, 18,19	
A	EP 1 145 710 A (L'OREAL) 17. Oktober 2001 (2001-10-17) * Absätze [0032] - [0042]; Ansprüche 1,6 *		
A	VESTLING C.S., REBSTOCK M. C.: "2,3-diphenacyl and para-substituted diphenacyl ascorbic acid" J. BIOL. CHEM., Bd. 161, 1945, Seiten 285-291, XP002315328 * das ganze Dokument *		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 31. Januar 2005	Prüfer Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

3
EPO FORM 1503 03.82 (PCAC03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 04 02 1292

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

31-01-2005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2150140 A	07-03-1939	KEINE	
JP 10148970 A	02-06-1998	US 6132916 A	17-10-2000
JP 60004127 A	10-01-1985	JP 1751260 C	08-04-1993
		JP 4037802 B	22-06-1992
WO 0147564 A2	05-07-2001	AU 2206401 A	09-07-2001
		CA 2394959 A1	05-07-2001
		EP 1239886 A2	18-09-2002
		JP 2003518512 T	10-06-2003
		US 2003153736 A1	14-08-2003
JP 63279771 A	16-11-1988	KEINE	
EP 1145710 A	17-10-2001	FR 2807320 A1	12-10-2001
		EP 1145710 A1	17-10-2001
		JP 2001316261 A	13-11-2001
		US 2003176366 A1	18-09-2003
		US 2002042380 A1	11-04-2002

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82